Neue Synthesewege für Pyrethroide

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Christian Wunde
aus Goslar

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546518_0008

Neue Synthesewege für Pyrethroide

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Christian Wunde
aus Goslar

1984

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.1984

Dekan: Prof. Dr. K.-A. Kovar

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Hanack

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Bayer

Abstract

Wunde Christian

Neue Synthesewege für Pyrethroide

Das von M. Hanack und T. Stoll entwickelte Verfahren zur Darstellung von Chrysanthemumsäureethylester durch Umsetzung von 3-Methyl-2-butenyl-nonafluorbutylsulfon mit ß,ß-Dimethylacrylsäureethylester wird in dieser Arbeit weiterentwickelt.

Für die Darstellung von Caronaldehyd (3-Formyl-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäureethylester) werden geschützte und ungeschützte 2-Hydroxyethylarylsulfone und 2-Hydroxyethylnonaflone synthetisiert. Es wird gezeigt, daß sie sich nicht mit ß,ß-Dimethylacrylsäureester oder anderen α,ß-ungesättigten Estern zu Caronaldehydderivaten umsetzen lassen.

Nach einem neuen Verfahren kann über die Synthesesequenz p-Tolylsulfonylacetaldehyddiethylacetal, p-Tolylsulfonylacetaldehyddihydrat und p-Tolylsulfonylacetaldehyddimethylhydrazon erstmals der 3-N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester als neues Caronaldehydderivat synthetisiert werden. Es werden Methoden zur Hydrazonspaltung des Diesters und die Wittig-Reaktion des gebildeten Aldehyds zum 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester beschrieben, welcher sich nach bekannten Verfahren zur Permethrinsäure oder zum Permethrinsäureethylester decarboxylieren läßt.

In einem weiteren neuen Verfahren wird p-Tolylisopropylsulfon mit 4-(N,N-Dimethylhydrazono)-crotonsäureethylester zum Caronaldehyd-N,N-dimethylhydrazon umgesetzt. Durch Umesterung wird sein entsprechender m-Phenoxybenzylester gebildet. Von diesem wird insektizide Wirkung erwartet.

In einem weiteren Teil der Arbeit werden Derivate des Fenvalerats, eines der wirksamsten Insektizide, synthetisiert. Der Austausch der Chlorfunktion in Fenvalerat durch eine Nitro-, Amino- oder Acetaminofunktion und der Isopropylfunktion in Fenvalerat durch eine Phenylfunktion, Cumylfunktion oder Wasserstoff vermindert seine insektizide Wirkung. Die N,N-Dimethylhydrazonderivate des Caronaldehyds zeigen z. T. erstaunlich gute insektizide Wirkung.

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Anleitung von Prof. Dr. M. Hanack angefertigt, dem ich für seine Unterstützung und sein Interesse danke.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Allgemeiner Teil		
1.	Einleitung	1
1.1.	Chemischer Pflanzenschutz	1
1.2.	Pyrethrum	2
1.3.	Pyrethroidinsektizide	3
1.4.	Wirtschaftliche Bedeutung der Pyrethroide	7
1.5.	Synthesewege für Pyrethroide	8
1.5.1.	Synthesen zur Darstellung der Chrysanthemumsäure(ester)	9
1.5.2.	Darstellung des Pyrethrinsäureesters (29)	14
1.5.3.	Darstellung der Permethrinsäure und ihrer Dibromanalogen	14
1.5.4.	Synthese des Caronaldehyds (30)	20
1.5.5.	Synthese des Fenvalerates (5)	23
1.5.6.	Synthesewege von wichtigen Pyrethroid-Alkoholkomponenten	24
2.	Aufgabenstellung	26
3.	Darstellung von Chrysanthemumsäureethylester (11); eine Weiterentwicklung der Martelsynthese	28
3.1.	Phasentransferkatalyse	30
3.1.1.	PTC-Katalysatoren	31
3.1.2.	Fest-flüssig-phasentransferkatalyse	32
3.1.3.	Phasentransferkatalyse bei Michael-Additionen	32
3.2.	Optimierung der Synthese von Chrysanthemumsäureethylester (11) aus dem Nonafluorbutylsulfon 89	34
4.	Versuche zur Darstellung des Caronaldehyds (30) durch Variation der Martel-Synthese	36
4.1.	Synthesen von Caronaldehyd (30) über (geschützte) 2-Hydroxyethyl-Sulfone	37
4.2.	Darstellung von 2-Hydroxyethylsulfonen	39
4.2.1.	Synthese der 2-Hydroxyethylsulfone 108 und 109	39
4.2.2.	Synthesen von 2-Hydroxyethyl-nonafluorbutylsulfon (110)	40
4.3.	Darstellung von geschützten 2-Hydroxyethyl-sulfonen	43
4.3.1.	Synthese von geschützten 2-Hydroxyethyl-arylsulfonen	43
4.3.2.	Synthese von geschütztem 2-Hydroxyethyl-nonafluorbutylsulfon	47
4.4.	Versuche zur Darstellung von 3-Hydroxymethylcyclopropancarbonsäure-derivaten (101)	49
4.4.1.	Umsetzung von (geschützten) 2-Hydroxyethylarylsulfonen (100) mit ß,ß-Dimethylacrylsäureester (23)	49
4.4.2.	Grignard-Reaktionen von Arylsulfonen	50
4.4.3.	α-Alkylierung von Arylsulfonen	51

4.4.4.	Reaktionen des 2-Hydroxyethyl-nonaflons (110) und des 2-Tetrahydropyranyloxyethyl-nonaflons (132)	54
5.	Synthese des Caronaldehyds (30) über N,N-Dimethylhydrazone	54
5.1.	Umsetzung von N,N-Dimethylhydrazonen mit Elektrophilen	55
5.2.	Darstellung von Arylsulfonyl-acetaldehydhydrazonen (156)	59
5.3.	Variation an der Struktur der Verbindung 156	63
5.4.	Michael-Additionen von Hydrazonen der Struktur 156 und Enaminen der Struktur 162 an aktivierte Doppelbindungen	66
5.5.	Hydrazonspaltung des 3-N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylesters (157h)	74
5.6.	Wittig-Reaktion von 3-Formyl-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (190) mit DTDP (191)	75
5.7.	Decarboxylierung von 157h	76
5.8.	Darstellung von 3-N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäureethylester (197a)	79
5.8.1.	Darstellung von 4-(N,N-Dimethylhydrazono)-crotonsäureestern (203)	80
5.8.2.	Umsetzung von p-Tolyl-isopropylsulfon (68b) mit 4-(N,N-Dimethylhydrazono)-crotonsäureethylester 203b	82
5.8.3.	Darstellung von 3-N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure-m-phenoxybenzylester (197b)	83
6.	Darstellung von Nitro-substituierten Fenvalerat-Analogen	84
6.1.	Fenvalerat-Vorstufen durch nucleophile Substitution an Aromaten	84
6.2.	Darstellung von α-(p-Nitrophenyl)-isovaleronitril (218)	89
6.3.	Funktionalisierung α-substituierter p-Nitrobenzylcyanide	89
7.	Biologische Tests	93
7.1.	Tests der Fenvalerat-analogen Verbindungen	94
7.2.	Tests an Cyclopropanderivaten	100
7.3.	Tests an Sulfonen	101
8.	Zusammenfassung	104

Experimenteller Teil

9.	Synthesen	109
9.1.	Chrysanthemumsäureethylester (11)	109
9.2.	1-Phenyl-2-tetrahydropyranyloxyethylsulfon (123)	110
9.3.	1-p-Tolyl-2-tetrahydropyranyloxyethylsulfon (124)	111
9.4.	1-p-Tolylsulfonylethyl-2-trimethylsilylether (126)	111
9.5.	1-p-Tolylsulfonylethyl-2-methylether (127)	112

9.6. 1-Jod-2-tetrahydropyranyloxyethan (117) 113
9.7. 2-Hydroxyethylnonaflon (110) 114
9.8. 2-Hydroxyethylnonafluorbutylsulfinat (120) 116
9.9. 1-Nonafluorbutyl-2-tetrahydropyranyloxyethylsulfon(132) 118
9.10. p-Tolylsulfonylacetaldehyddiethylacetal (97b) 120
9.11. p-Tolylsulfonylacetaldehyddihydrat (165a) 121
9.12. Phenylsulfonylacetaldehyd (165b) 121
9.13. Phenylsulfonylacetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (156c) 122
9.14. p-Tolylsulfonylacetaldehydphenylhydrazon (156a) 122
9.15. p-Tolylsulfonylacetaldehyd-N,N-dimethylhydrazon (156d) 123
9.16. 1-p-Tolylsulfonyl-2-methylaminoethylen (162b) 125
9.17. 4-p-Tolylsulfonyl-2-dimethylaminoaza-5,5-dimethylcyclohex-3-enon (181a) 126
9.18. 4-p-Tolylsulfonyl-2-dimethylaminoaza-5-methylcyclohex-3-enon (181b)
9.19. 4-p-Tolylsulfonyl-2-azamethyl-5,5-dimethyl-6-ethoxycarbonylcyclohex-3-enon (187) 130
9.20. 3-Oxo-2-p-tolylsulfonyl-1-(2,2-dimethylhydrazino)-5-methylhexadien-1,4 (184) 132
9.21. 3-(N,N-Dimethylhydrazonoformyl)-2,2-dimethyl-cyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (157h) 134
9.22. 3-Formyl-2,2-dimethyl-cyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (190)
9.23. 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (192) 138
9.24. 3-(Diethoxymethyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (201) 139
9.25. Glykolaldehyd-N,N-dimethylhydrazon (174) 141
9.26. p-Nitrobenzoesäure-2-(N,N-dimethylhydrazono)-ethylester (171a) 141
9.27. p-Tolyl-isopropylsulfon (68b) 142
9.28. 4-p-Tolylsulfonyl-4-methyl-3-(N,N-dimethylhydrazonoformyl)-pentansäureethylester (204) 142
9.29. 3-(N,N-Dimethylhydrazonoformyl)-2,2-Dimethylcyclopropancarbonsäureethylester (197a) 144
9.30. 3-(N,N-Dimethylhydrazonoformyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure-m-phenoxybenzylester (197b) 146
9.31. α-Phenylisovaleronitril (208b) 148
9.32. α-(p-Nitrophenyl)-isovaleronitril (218) 149

9.33. α-(p-Cumyl)-p-nitrobenzylcyanid (221) 149
9.34. α-(p-Nitrophenyl)-isovaleriansäure (226) 150
9.35. α-(p-Nitrophenyl)-isovaleriansäure-m-phenoxybenzyl-ester (231) 151
9.36. α-(-p-Aminophenyl)-isovaleriansäure-m-phenoxybenzyl-ester (236) 154
9.37. α-(p-Acetaminophenyl)-isovaleriansäure-m-phenoxybenzyl-ester (238) 155

Abkürzungen

abs.	absolutiert
Ac.	Acetyl
Ausb.	Ausbeute
Bu	n-Butyl
BuLi	n-Butyllithium
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMH	Dimethylhydrazon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTDP	Dichloromethylentris-(dimethylamino)-phosphoran
EA	Elementaranalyse
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
hν	Licht
h	Stunde
i-Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
K_{Ac}	Acetonkontrolle
K_{Mc}	Methylenchloridkontrolle
K_t	Trockenkontrolle
LC_{100}	minimale 100% letale Konzentration eines Wirkstoffes in der Formulierung
LD_{50}	minimale 50% letale Dosierung
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
Lsgm.	Lösungsmittel
M	Metall
Me	Methyl
MS	Massenspektrum
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pa	Pascal
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PTC	Phasentransferkatalyse

$Q^{\oplus}X^{\ominus}$	quartäres Ammonium- oder Phosphoniumsalz
RT	Raumtemperatur
R.-Zeit	Reaktionszeit
Sens.	Sensibilisator
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TEBA	Tetraethylbenzylammoniumchlorid
Temp.	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran, Tetrahydropyranyl-
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Tetramethylsilan
Tos	Tosyl

Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Seit rund 10 000 Jahren, als der Mensch begann, sein Jäger- und Sammlerleben gegen das des Ackerbaues einzutauschen, beschert ihm der Erdboden immer reichere Ernten von Feldern, Weinbergen und Gärten.
Obwohl heute mehr Menschen besser ernährt sind, als je zuvor, hungert ein großer Teil der Erdbevölkerung. Rund 500 Millionen der jetzt lebenden Menschen sterben an akutem Hunger.[1)]
Landwirtschaft bedeutet stets eine einseitige, gewollte Begünstigung von Kulturpflanzen zugunsten anderer Organismen. Natürliche, im biologischen Gleichgewicht befindliche Ökosysteme liefern keinen Ertrag. Die höchsten Flächenerträge sind durch Monokulturen zu erreichen. Sie bieten jedoch potentiellen Schädlingen geradezu ideale Bedingungen für ihre Ausbreitung. deshalb läßt sich die Ertragskraft der Monokulturen nur durch intensive Pflanzenschutzmaßnahmen und durch Mineraldüngung aufrechterhalten.[2)]

1.1. Chemischer Pflanzenschutz

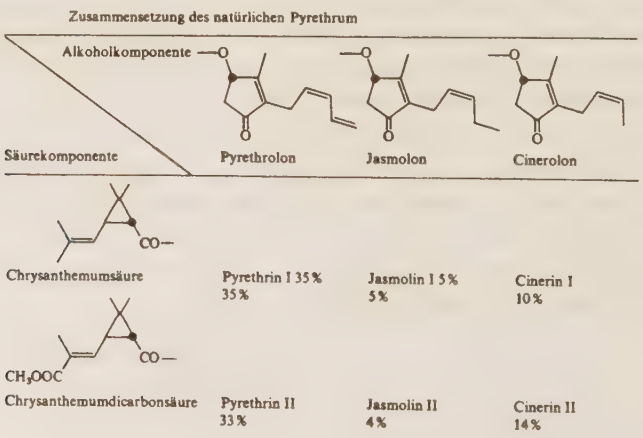
Seit Beginn unseres Jahrhunderts rückte man den Schädlingen immer massiver mit chemischen Präparaten zuleibe.
Untersuchungen auf Wirkung chemischer Verbindungen gegenüber tierischen Schädlingen wurden bereits vor dem Ersten Weltkrieg bei den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co begonnen. So finden sich in einem Bericht von Wesenberg bereits 1912 Ergebnisse über die Wirkung von Chlorphenolquecksilber gegen Apfelblattläuse und schwarze Bohnenblattläuse durch Stäuben und Spritzen, wobei zur Verbesserung der Haftfähigkeit der Spritzbrühe ein Gelatinezusatz empfohlen wird. Außerdem ist zur Mischbarkeit vermerkt: „Der Anwendung von Chlorphenolquecksilber in Verbindung mit Kalkmilch oder Kupferkalkbrühe steht nichts entgegen."[3)]
1982 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 3500 Tonnen Herbizide, Insektizide, Fungizide etc. mit einem Wert von mehr als einer Milliarde DM verkauft. Im Gegensatz zur Landwirtschaft, wo der Gesamtverbrauch an Pestiziden schwach rückläufig ist, zeigt der Verbrauch in privaten Gärten nach wie vor steigende Tendenz. So gaben deutsche Gärtner 1981 rund 100 Millionen DM für Pflanzenschutzmittel aus.[4)]

Die Anwendung der Insektizide und andere Chemikalien hat zu weltweiten Problemen hinsichtlich der Anreicherung von Schadstoffen in unserer Umwelt und Nahrung geführt. Probleme bereiten dabei nicht allein direkte toxische Wirkungen, sondern vor allem auch indirekte, langfristige Folgeerscheinungen. Biozide oder Pflanzenschutzmittel zeichnen sich durch eine besonders hohe, zum Teil breite und dauerhafte Wirkungspotenz aus, so daß Folgewirkungen für den Menschen und seine Umwelt besonders ins Gewicht fallen.[5)]

1.2. Pyrethrum

Auf der Suche nach umweltfreundlichen Pestiziden gewinnen in Pflanzen und Tieren vorkommende Wirkstoffe eine immer größer werdende Bedeutung. Solche natürlichen Insektizide verursachen kaum wesentliche Rückstandsgefahren. Weitere Vorteile liegen in der häufig raschen Wirkung (knock-down-Effekt), der artspezifischen Wirkung und der geringen Fähigkeit der Insekten zur Resistenzbildung bei manchen dieser Naturstoffe.
Schon länger bekannt und erforscht sind Pflanzenextrakte wie Nikotin, Rotenon und Pyrethrum, welche weitgehend Verwendung als Insektizide in der Landwirtschaft und im Haushalt hatten oder immer noch haben.[6)]
Unter "Pyrethrum" versteht man den Extrakt verschiedener Chrysanthemenarten wobei vorwiegend die Species Chrysanthemum cinerariaefolium kultiviert wird. Im Jahre 1972 betrug die Weltproduktion ca. 20 000 t getrocknete Blüten, wovon mehr als die Hälfte aus Kenia kam.[7)]
Die insektiziden Komponenten des Pyrethrumextraktes, die Pyrethrine, sind sechs optisch aktive Ester, die durch Kombination zweier Säuren, (+)-trans-Chrysanthemumsäure und (+)-trans-Pyrethrinsäure, und von drei Alkoholen Pyrethrolon, Chinerolon und Jasmolon gebildet werden.[8,9)] (Schema 1)

Schema 1:

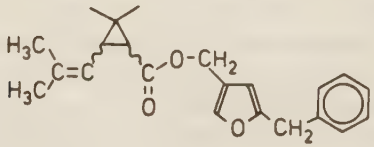


Die anteilmäßige Zusammensetzung unterliegt Schwankungen je nach Art und Anbaugebiet der Pflanze.
Die Pyrethrine sind reine Kontaktgifte und rufen bei Insekten die für eine Beeinflussung des Nervensystems charakteristischen Symptome hervor: Auf ein deutliches Erregungsstadium folgen Koordinationsstörungen, schließlich Lähmungserscheinungen und Tod. Während die schnelle Wirkung (knock-down-Effekt), z.B. auf Fliegen, von kaum einem anderen Insektizid erreicht wird, ist die tödliche Wirkung oft stark verzögert. Es gibt starke Wirkungsunterschiede gegenüber den verschiedenen Insektenarten. Die verschiedenen Pyrethrine zeigen zudem Wirkungsunterschiede auf das gleiche Insekt. Bei Fliegen z.B. stehen die Cinerine den Pyrethrinen an Wirksamkeit nach.[10)]
Pyrethrum ist ein hochwirksames Insektizid, für Säugetiere und Menschen besitzt es keine nennenswerte toxische Wirkung und zersetzt sich innerhalb weniger Tage durch Licht- und Lufteinfluß zu ebenfalls ungiftigen Metabolismen. Teratogene, mutagene, carzinogene Effekte wurden weder bei Mensch noch Tier festgestellt.[11)] Bei Insekten wurde kaum Resistenzbildung beobachtet.[12)]
Pyrethrum stellt sich demnach als ein extrem umweltfreundliches Insektizid dar, welches allerdings wegen seines relativ hohen Preises und seiner geringen Stabilität gegen Licht und Luft mit vielen synthetischen Insektiziden in der Freilandpraxis nicht konkurrieren kann.

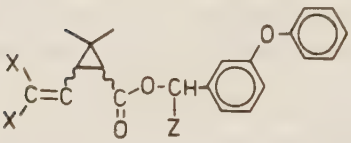
1.3. Pyrethroidinsektizide

Es lag nahe, die Struktur der natürlichen Pyrethrine systematisch zu variieren mit dem Ziel, Substanzen größerer Photostabilität und höherer Aktivität zu erhalten.
Die ersten Abwandlungen des Naturstoffes wurden schon vor siebzig Jahren von Staudinger und Ruzicka vorgenommen, nachdem sie die Struktur der Chrysanthemumsäure aufgeklärt und sie auch synthetisiert hatten. Sie konnten zeigen, daß auch andere Alkohole, wie einige substituierte Benzylalkohole und längerkettige, ungesättigte, aliphatische Alkohole, Chrysanthemate mit einer allerdings viel schwächeren insektiziden Wirkung geben.[13)]
Man versuchte, die Strukturteile des Moleküls zu ermitteln, die für eine insektentötende Wirkung Voraussetzung sind. Besonders M. Elliott und seine Mitarbeiter haben hunderte von Verbindungen dargestellt und getestet, um eine Beziehung zwischen Struktur und Reaktivität aufzuklären.[14)]
Zu Beginn der siebziger Jahre wurde ein entscheidender Fortschritt bei der

Darstellung neuer Pyrethroide gemacht. Durch Veränderung der beiden photolabilen Zonen in der Struktur des Resmethrins, eines etwas älteren Pyrethroids, wurde eine neue Generation der Insektizide geboren. Diese zeigten sowohl beträchtlich erhöhte Photostabilität als auch verbesserte Wirksamkeit.[15)]

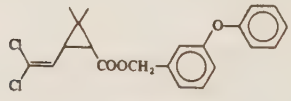


Resmethrin - photolabile Struktur

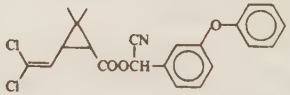


Photostabile Pyrethroide - X = Cl, Br, Z = H, CN...

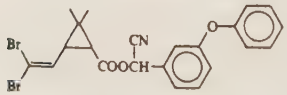
Die wichtigsten Insektizide "dieser Generation" sind die Verbindungen 2, 3, und 4.



2 Permethrin



3 (±) *cis/trans*-Cypermethrin

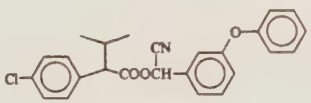


4 1-R-*cis*-α-S-Dekamethrin

Zum ersten Mal bestand die Hoffnung, daß synthetische Pyrethroide in der Landwirtschaft Anwendung finden könnten. Unter den neuen Molekülen, die von dem Forschungsteam der "Rothamsted Experimental Station" unter Leitung von Dr. M. Elliott entdeckt wurden, war das Decamethrin (Deltamethrin) (4) von besonderem Interesse. Mit dem Decamethrin, der wirksameren der beiden insektiziden (von acht möglichen) Diasteroisomeren, gelang die Herstellung des bis dahin überhaupt potentesten Insektizids mit einer neuen Größenordnung an Wirksamkeit. Dieser Wirkstoff ist mit einer LD_{50} von 0,01 mg/kg gegen viele Insekten und einer landwirtschaftlichen Aufwandmenge von ca. 10 - 20 g ha^{-1} ungefähr 25 - 30 mal wirksamer als die herkömmlichen Insektizide. Später fand Elliott, daß das einzelne 1-R-cis-α-Isomere der entsprechenden Dichlorvinyl-Verbindung (Permethrinsäure) in etwa die gleiche hohe Wirksamkeit aufweist.

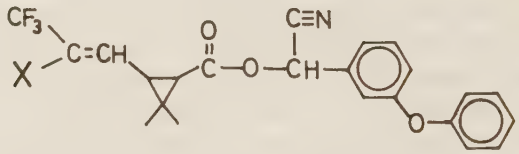
Die Struktur des Decamethrin wurde zum ersten Mal 1974 beschrieben.[16] Sie schien ziemlich kompliziert für ein Insektizid, war sie doch eindeutig bezüglich ihrer drei optisch aktiven Zentren. So schien das Molekül eher eine Kuriosität als ein vielversprechendes Pestizid zu sein. Heute, nahezu 10 Jahre später, ist es augenscheinlich, daß die Entdeckung dieses Produktes einen Durchbruch in der Insektizidforschung bedeutete. Es ist das wirksamste Insektizid für den Ernteschutz auf dem Feld, für die Vorratshaltung und für den Kampf gegen Seuchen (z.B. Malaria).[17]

1972 hatte Ohno bei Sumitomo gefunden, daß die chemisch einfacheren, sterisch äquivalenten, photostabilen α-(4-chlorphenyl)-isovaleriansäure-Analogen die bislang als unverzichtbar angesehenen Chrysanthemumsäure-Analogen voll ersetzen können. Mit der Synthese des Fenvalerats (5) von Yoshioka wurde der Variationsspielraum für Pyrethroid-Strukturen stark erweitert, obwohl auch weiterhin gewisse minimale chemische Veränderungen zu starkem oder gar völligem Wirkungsverlust führten.[18]



5 Fenvalerat

So hervorragend Permethrin und Deltamethrin bei Insektentests auch abschnitten, so schienen beide Verbindungen doch ungenügend flüchtig zu sein, um eine Wirkung im Dampfzustand auszuüben und damit unbrauchbar für viele Anwendungen in der Schädlingsbekämpfung. In der Bemühung, diesen Nachteil zu umgehen, wurde der Versuch unternommen, Verbindungen zu synthetisieren, bei welchen die Methylgruppen an der vinylischen Seitenkette der Chrysanthemumsäure durch fluorhaltige Alkylgruppen ersetzt wurden. Auf diese Weise wurden Pyrethroide mit der bislang größten Wirkungspotenz synthetisiert.[19)]

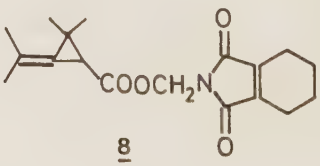


(S)-α-Cyano-3-phenoxybenyl(+)cis-3-(Z)-2-halo-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl 2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

6 X = Cl : 2,5 mal so wirksam wie Deltamethrin

7 X = Br : 1,75 mal so wirksam wie Deltamethrin (bezogen auf M. domestica)[19)]

Für die insektizide Wirksamkeit ist, neben einer ganz spezifischen Molekülform, ein definiertes Maß an Lipophilie notwendig, obwohl keinerlei Korrelation von Toxidität mit den Lipophilienparametern besteht. Jedoch haben die etwas polareren Verbindungen, z.B. Pyrethrin II (Schema 1) und Tetramethrin (8) viel schnellere, hauptsächlich betäubende und weniger letale Wirkung.[13)]



8

Neben der nichtsystemischen (der Wirkstoff verteilt sich nicht innerhalb der Pflanze) starken Kontakt-und Fraßgiftwirkung (sowie Repellent-Eigenschaften) gegen fast alle Insekten (Ausnahme Schildläuse, Milben und bodenbürtige Insekten), weisen Pyrethroide auch toxische Eigenschaften gegen Crustaceen und Fische auf. Einige Vertreter, beispielsweise manche Ester der 1-R cis isomeren Cyclopropansäurederivate, sowie S-konfigurierte α-Phenylisovaleriansäuren, sind bei oraler Verabreichung auch toxisch gegen Warmblüter. Die entsprechenden trans-Isomeren sind weniger toxisch. Bei intravenöser Gabe sind alle Pyrethroide sogar hochtoxisch gegen Tiere aller Art.[20)]

1.4. Wirtschaftliche Bedeutung der Pyrethroide

In den Jahren 1978 und 1979 belief sich der Markt an Insektiziden in den USA auf ca. 800 Millionen $. Für 1980 wurde er auf ca. 850 Millionen $ geschätzt. Die Hersteller von Pyrethroiden behaupten, ca. 50% des Marktes zur Bekämpfung von Würmern im Baumwollanbau nach nur zwei bis drei Jahren erobern zu wollen. Dies läuft auf ein explosives Wachstum zu einem Markt von 75 Millionen $ hinaus. Der vergleichsweise hohe Preis für Pyrethroide hat dies nicht verhindern können. Die Behandlung von einem Morgen Land mit einer Mischung von Organo-Phosphaten kostet $ 3.85, mit synthetischen Pyrethroiden $ 6.00. Wegen der größeren Wirksamkeit von Pyrethroiden sind nach Meinung ihrer Hersteller weniger Behandlungen eines Feldes notwendig und auf die Ernte bezogen brauchen Pyrethroide demzufolge nicht teurer zu sein als andere Insektizide. Ihre Hersteller behaupten auch, daß die Anwendung ihrer Produkte bei der Behandlung von Gemüse, Getreide und Sojabohnen rapide anwächst.[20)] Shell International brachte als erste Firma ein Pyrethroid der zweiten Generation auf den Markt. Es wurde ein Bestseller. Hinter seinem Handelsnamen 'Ripcord' verbirgt sich (±) cis/trans-RS-Cypermethrin (3). Im Dezember 1983 stellte die Firma ein „neues" Insektizid vor, von welchem sie sagt, es sei das beste, welches sie je hergestellt hätten. Seine wirksame Verbindung ist Substanz 3 in der Form als (1R cis)S- und (1S cis)R-Enantiomerenpaar. Sein Name ist 'Alphamethrin' sein Handelsname 'Fastac'. Es sind ausgedehnte Serien umfassender toxikologischer Studien dieses Produktes unternommen worden. Diese haben ergeben, daß 'Fastac' zwar giftig für Fische und andere im Wasser lebende Tiere im Laboratorium war, daß aber seine Nutzleistung auf dem Feld wegen seiner geringen Applikationsrate und seiner geringen Wasserlöslichkeit bedeutend ist. Das Produkt wirkt zwar toxisch auf Bienen, aber infolge

seiner Repellenteigenschaft sind sie dem Spray weniger ausgesetzt. Nützliche Insekten und Spinnen, welche räuberisch von Schädlingen leben, scheinen von der Giftwirkung dieses Insektizides weniger betroffen zu sein. Wissenschaftler der Firma Shell vermuten, dies könnte mit unterschiedlichen Enzymsystemen oder auch anderen Verhaltensmustern der Nützlinge zusammenhängen. Ob diese hohen Erwartungen an das Produkt (auch an andere Pyrethroide) hinsichtlich der Umweltfreundlichkeit alle erfüllt werden, kann sich erst in einigen Jahren zeigen. Der Vorteil der geringen Umweltbelastung durch die kleineren Applikationsraten ist jedoch offensichtlich, zumindest jedoch, solange keine resistenten Stämme der Insekten bekämpft werden brauchen. Es wird behauptet, daß 'Fastac' Schädlinge mit 20 - 100 fach geringerer Dosis abtötet als weitverbreitete Konkurrenzprodukte. Die empfohlenen Anwendungsmengen liegen in der Größenordnung von 5 - 15 g ha^{-1} der wirksamen Substanz für herkömmliches Besprühen in kurzen Intervallen und bis zu 20 - 30 g ha^{-1} für weniger häufiges Sprühen. 'Fastac' wurde erstmalig im Juli 1983 auf Gemüse- und Baumwollfeldern in Thailand, im August 1983 auf Mais- und Baumwollfeldern in Süd-Afrika eingesetzt. Im Laufe des Jahres 1984 soll es in Europa, ebenso in Australien und dem Mittleren und Fernen Osten verkauft werden.[22)]

1.5. Synthesewege für Pyrethroide

Seit langem ist die Wirkung von trans-Chrysanthemumsäureestern, insbesondere des Enantiomers mit trans-(1R, 3R)-Konfiguration, in Kombination mit den natürlichen Pyrethroid-Alkoholkomponenten und in synthetischen Chrysanthematen, wie z.B. Tetramethrin (8) bekannt. Im Gegensatz dazu wurde gefunden, daß die 3-Phenoxybenzylester der Chrysanthemumsäure stärker wirksam sind, wenn die cis-Säure, insbesondere deren (1R, 3S)-Enantiomer, als Säurekomponente vorliegt. Analoge sterische Struktur-Wirkungs-Beziehungen zeigten sich für die Insektizide, die sich von der Dihalogenvinyl(dimethyl)cyclopropancarbonsäure ableiten. Es stellte sich heraus, daß auch die Ester von anderen cis-(1R)-Säuren vielfach wirksamer als ihre Enantiomere sind. Ziel eines konkurrenzfähigen Verfahrens ist somit die Synthese von sterisch (weitgehend) einheitlichen Pyrethroidsäuren.[23)]

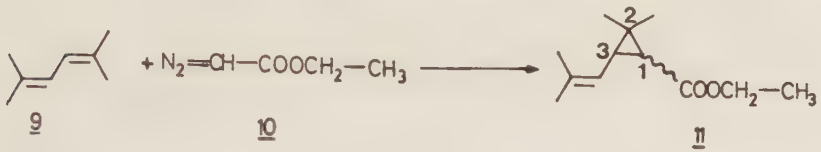
Auf den folgenden Seiten sollen einige bekannte Methoden für die Darstellung der Säure- und Alkoholkomponenten von Pyrethroiden vorgestellt werden. Zunächst einige Verfahren für die Darstellung der Chrysanthemumsäure bzw. ihrer Ester.

1.5.1. Synthesen zur Darstellung der Chrysanthemumsäure(ester)

Diazoessigester-Synthese

Nach der Strukturaufklärung der natürlichen Pyrethroide gelang Staudinger und Ruzicka auch die Synthese des Chrysanthemumsäureethylesters (11) durch Umsetzung von 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien (9) mit Diazoessigester (10). Die Ausbeute betrug allerdings nur 14%, da nur unreines Dien zur Verfügung stand und ohne Katalysator gearbeitet wurde.[23,24]

Schema 2:



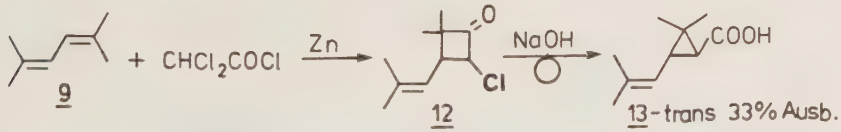
9 10 11

Campbell und Harper verwendeten sehr reines Dien 9 und arbeiteten mit Kupferbronze als Katalysator bei höheren Temperaturen. Sie erzielten eine Ausbeute von 64% (cis : trans ≈ 1:3).[25] Eine weitere Steigerung der Ausbeute gelang mit Rhodium-(II)-acetat als Katalysator.[26]

Ringverengung nach Faworski

Die klassische Ringverengung von α-Halogencyclobutanon (12) zu Cyclopropancarbonsäure nach Faworski hat im Rahmen der Nutzung der 2,2-Cycloadditionsreaktionen von Keten-Derivaten mit Olefinen auch für die Pyrethroid-Chemie Anwendung gefunden.[27]

Schema 3:

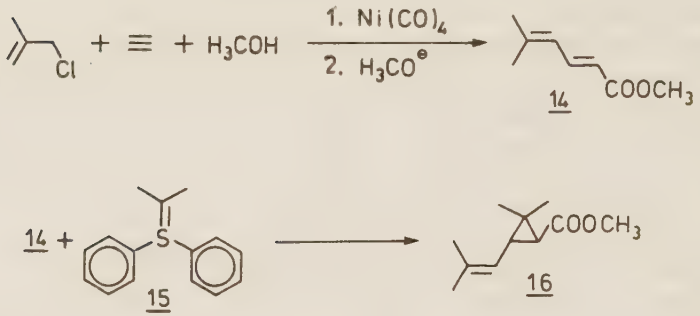


9 12 13-trans 33% Ausb.

Darstellung von Chrysanthemumsäureethylester mit Isopropylidendiphenylsulfuran (15).

Die Verwendung von Yliden spielt in der Pyrethroid-Chemie oft eine entscheidende Rolle. So läßt sich 5-Methylsorbinester (14) mit dem allerdings schwer zugänglichen Diphenyl-isopropylidensulfuran (15) als Dimethylmethylenspender leicht cyclopropanisieren.[28,29,30]

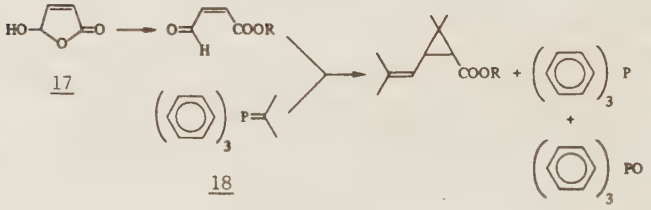
Schema 4:



Darstellung von Chrysanthemumester mithilfe des Triphenyl-isopropylidenphosphorans (18)

Durch eine besonders elegante Synthese konnte Krief aus dem Hemiketal der Maleinaldehydsäure (17) Chrysanthemumsäureester darstellen.[31,32]

Schema 5:

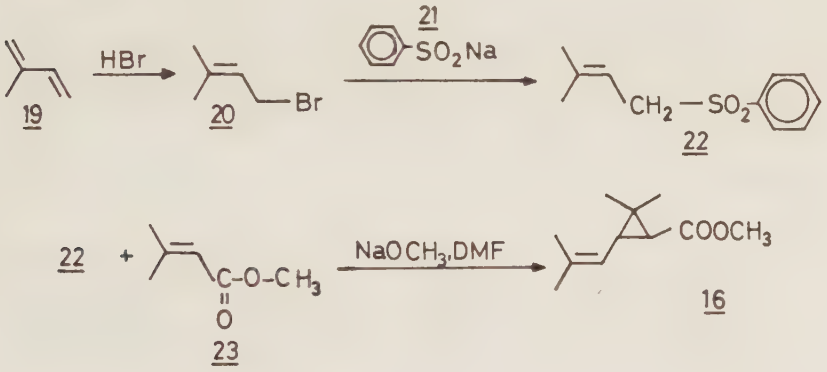


Cyclopropanringschluß durch Reaktion von substituierten Allylphenylsulfonylanionen mit aktivierten Olefinen.

Die Martel-Synthese

Im Phenyl-3-methyl-2-butenylsulfon (22) aktiviert die Sulfongruppe als stark elektronenziehende Gruppe die α-ständige Methylengruppe und ermöglicht eine Michael-Addition an die konjugierte Doppelbindung des Senecioesters (23). Zweitens begünstigt die Sulfongruppe die intramolekulare Cyclisierung durch leichte Abspaltung des Benzolsulfinat-Anions. Addition und Cyclisierung können in einer Eintopfreaktion durchgeführt werden. Martel selbst hatte das ursprünglich von ihm eingesetzte Methylsulfon durch das entsprechende Arylsulfon (22) ersetzt, um besseren Ringschluß zu erreichen.

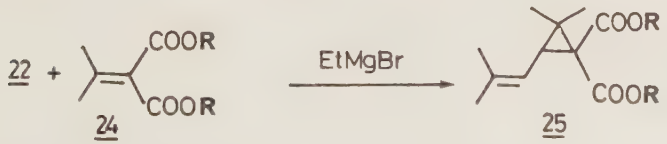
Schema 6:



19 20 22 22 23 16

Diese Reaktion führt vorzugsweise zu dem thermodynamisch begünstigten trans-Isomeren 16.[33,34,35] Nach Julia und Guy- Ronault kann das Sulfon auch nach Umgrignardierung mit Ethylmagnesiumbromid an den Isopropylidenmalonsäurediester 24 addiert werden.[36]

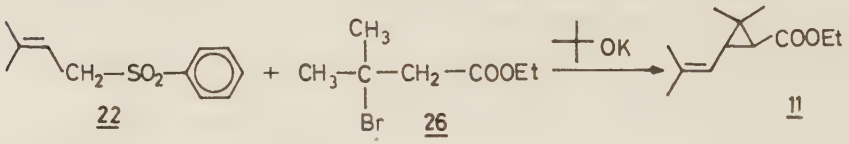
Schema 7:



22 24 25

Verseifung und Decarboxylierung von 25 führen zur Chrysanthemumsäure (13). Eine Variante bildet die Reaktion des Allylsulfons 22 mit 3-Brom-3-methyl-buttersäureester (26) und Kalium-tert-butylat.[23)]

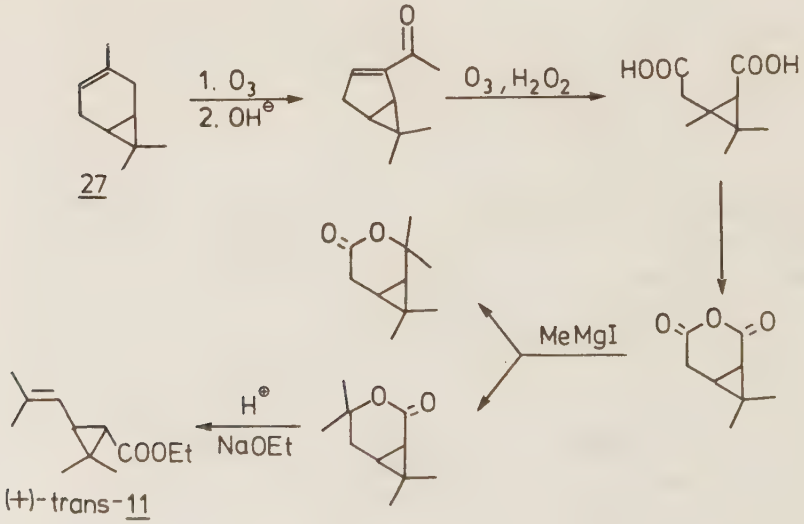
Schema 8:



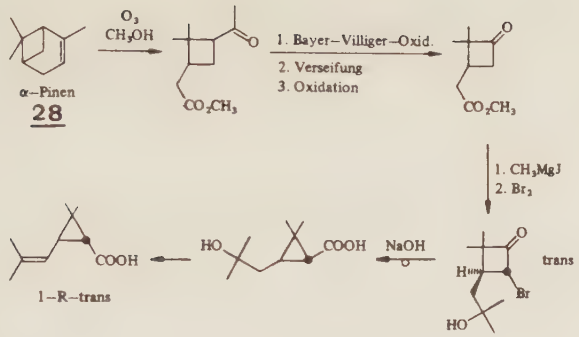
Synthese optisch aktiver Chrysanthemumsäuren aus optisch aktiven Vorstufen

Ein anderes Prinzip wird durch den Abbau höherer Ringsysteme verfolgt. Durch Einsatz der relativ preiswerten, optisch aktiven Terpene, wie des (+)-Δ-3-Carens (27) (Schema 9) oder des (+)-α-Pinens (28) (Schema 10) kann (+)1-R-trans-Chrysanthemumsäure(ester) dargestellt werden.[37,38,39)]

Schema 9:



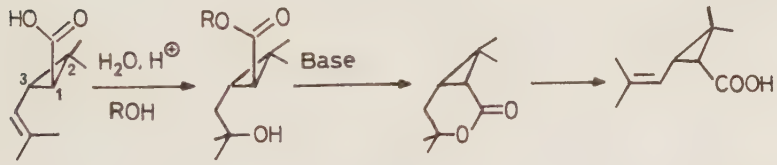
Schema 10:



Isomerisierung der trans-Chrysanthemumsäure

Die Umwandlung von trans-Chrysanthemumsäure (13) in die cis-Verbindung gelingt durch Hydratisierung der Dimethylvinylgruppe und Veresterung, nachfolgende Epimerisierug an C-1 unter gleichzeitiger Lactonbildung und anschließende Eliminierung zu cis-Chrysanthemumsäure.[23)]

Schema 11:



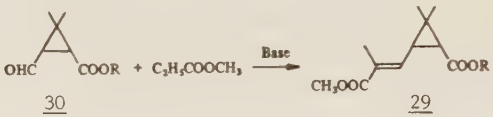
trans-(1S, 3S)

cis-(1R,3S)

1.5.2. Darstellung des Pyrethrinsäureesters (29)

Der Diester der anderen, natürlich vorkommenden Pyrethrumsäure, der Pyrethrinsäure, läßt sich aus Caronaldehyd (30) nach der Horner-Wittig-Reaktion gewinnen. Aber auch durch Aldolkondensation von Caronaldehyd und Propionsäuremethylester erhält man Pyrethrinsäureester (29).[40,41] (Schema 12)

Schema 12:

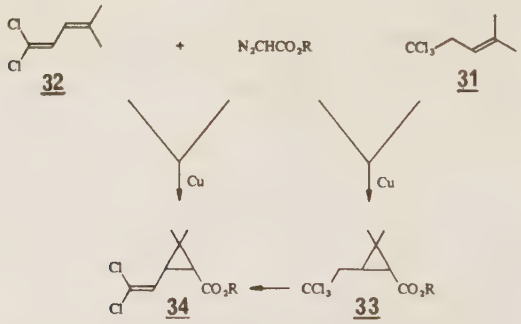


30 29

1.5.3. Darstellung der Permethrinsäure und ihrer Dibromanalogen

Die erste Synthese des 2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropancarbonsäureesters (Permethrinsäureesters) (34) wurde von Farkas und Sorm analog der Diazoessigestersynthese der Chrysanthemumsäure durchgeführt.[42] (Schema 13)

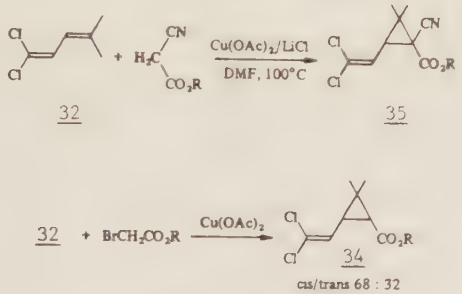
Schema 13:



Wegen der geringen Reaktivität des Olefins 32 gegenüber Carben verläuft die Reaktion erst gut bei Verwendung eines großen Olefinüberschusses. Der Einsatz der reaktionsfähigen Vorstufe 31 des Diens 32 ist ebenfalls möglich.

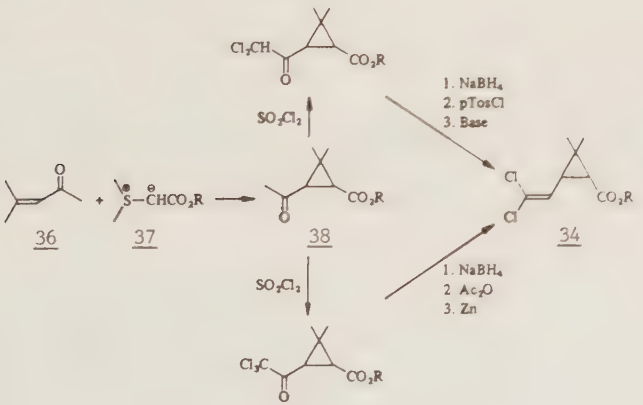
Durch oxidative Addition von Cyanessigester an das Dien 32 kann das Permethrinsäurederivat 35 dargestellt werden. Diese Reaktion läuft vermutlich über eine Carben-Zwischenstufe. 32 reagiert auch mit Halogenestern und Kupfer-(II)-acetat zu 34.[42)]

Schema 14:



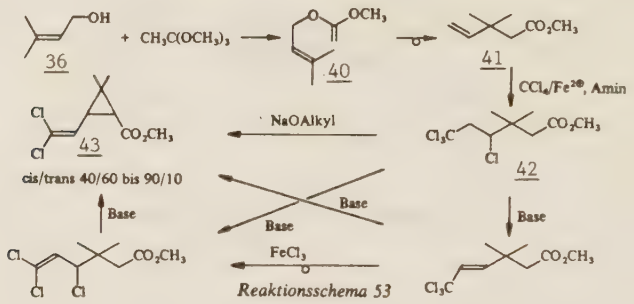
Durch Schwefel-ylid-Addition von 37 an die aktivierte Doppelbindung von Mesityloxid (36) kann das Keton 38 erzeugt werden. Für die Umwandlung der Acetylgruppe von 38 in eine Dichlorvinylgruppe gibt es zwei Methoden: entweder partielle oder Perchlorierung der Acetylgruppe und anschließend Boranat-Reduktion sowie abschließende Eliminierung von Halogen bzw. Halogenwasserstoff.[43)]

Schema 15:



Die "Sagami-Synthese" für Permethrinsäuremethylester (43) enthält als wesentlichen Reaktionsschritt die Umlagerung des Enolallylethers 40 zum 3,3-Dimethylpentensäureester 41.

Schema 16:



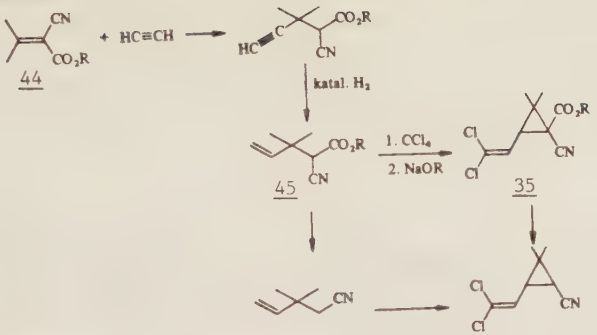
Reaktionsschema 53

Die Wahl der Basen und Solventien hat einen wesentlichen Einfluß auf das cis/trans-Verhältnis bei der Dreiringbildung von 42. In Gegenwart von HMPT in Hexan führt die 1,3-Eliminierung mit Natrium-tert-butylat auch über einen größeren Temperaturbereich zu einer Umkehr des üblichen cis-trans-40:60-Verhältnisses bis zu einem von 90:10.[44)]

Darstellung von Permethrinsäurederivaten über 2,2-Dimethylpentensäure-Derivate

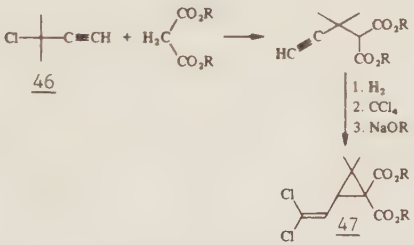
Der ungesättigte Pentenester 41 oder Analoga wurden bisher durch basisch katalysierte Addition von Acetylen an die aktivierte Doppelbindung von Isopropylidencyanessigester (44) und nachfolgende, partielle Hydrierung zu 45 hergestellt oder durch Malonester-Synthese mit einem substituierten Propargylchlorid 46 . Die Acetylenaddition an 44 geht am leichtesten, je aktivierter die Doppelbindung ist.[45)] (Schema 17)

Schema 17:



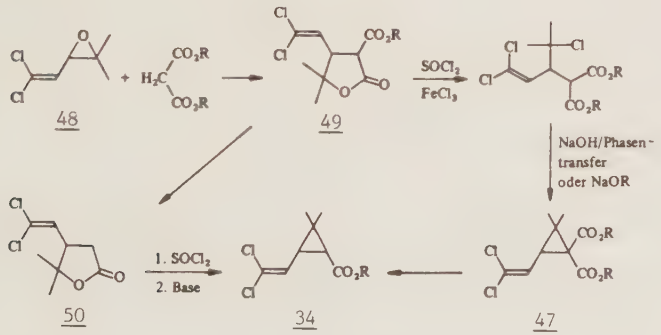
Die Synthese von Permethrinsäureester 34 kann auch alternativ über den Diester 47 nach Schema 18 verlaufen.

Schema 18:



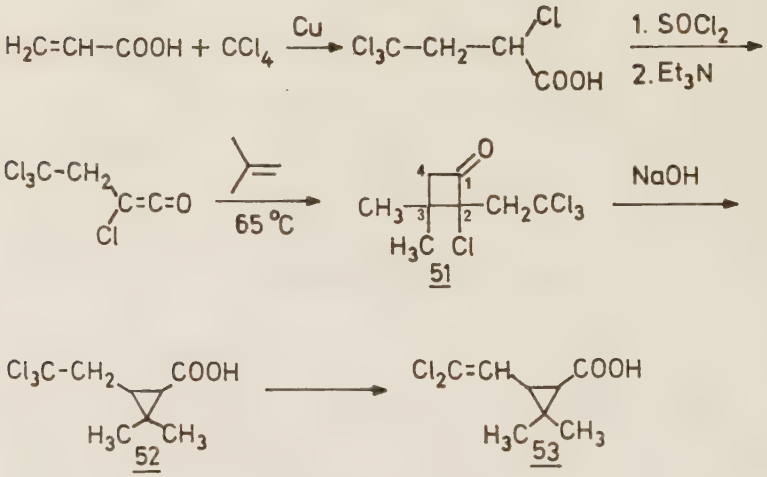
Die Lehmann-Traube-Synthese führt aus dem Epoxid 48 und Malonester zu den substituierten Butyrolactonen 49 und 50, welche sich in den Permethrinsäureester (34) überführen lassen.[46)]

Schema 19:



Eine besonders elegante Synthese von Bellus geht von Acrylsäure und Tetrachlorkohlenstoff aus.

Schema 20:

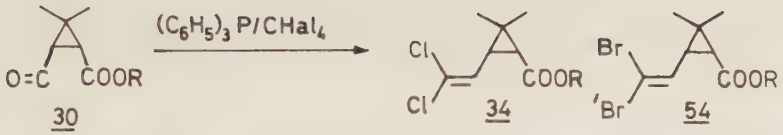


Der Favorski-Umlagerung zu 52 geht eine Wanderung des Halogens in 51 von C-2 nach C-4 voraus. Teuerstes Reagenz dieser Synthese ist Triethylamin. Die Gesamtausbeute der Synthesesequenz liegt bei ca. 40%. 53 erhält man im Verhältnis cis:trans 9:1.[47,48)]

Darstellung von Permethrinsäuren aus Caronaldehyd (30)

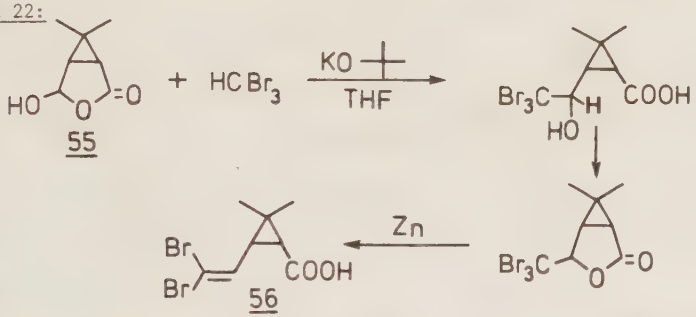
Über die Wittig-Reaktion in ihren verschiedenen Ausführungsformen kann Caronaldehyd (30) in den Dihalogen Vinylcyclopropancarbonsäureester (34) bzw. (54) überführt werden. Anstelle von Triphenylphosphin kann zur Erhöhung der Ausbeute auch Trisdimethylaminophosphin verwendet werden.[49)]

Schema 21:



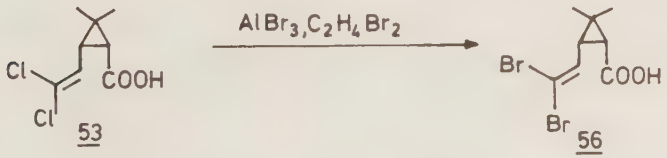
Technisch anwendbar ist die Addition von Haloformen an das Hemiketal 55 der cis-Caronsäure und nachfolgende Reduktion mit Zink. Dies ist eine Synthesesequenz, die frei ist von störenden, basisch katalysierten Epimerisationen. Sie läßt sich auch als Eintopfreaktion zur Herstellung der optisch aktiven cis-Dibromvinylsäure (56) für Decamethrin durchführen.[50)]

Schema 22:



Es gelingt ohne sterische Änderung am Cyclopropansystem Chloratome der Permethrinsäure (53) durch Bromatome zu ersetzen.[23)]

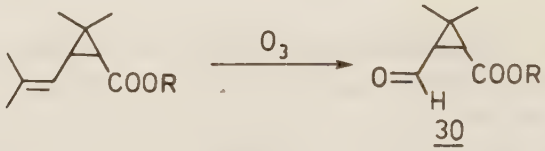
Schema 23:



1.5.4. Synthese des Caronaldehyds (30)

Das erste Verfahren zur Darstellung von Caronaldehyd (30), welches auch heute noch technisch angewandt wird, ist die Ozonspaltung des Chrysanthemumsäureesters.

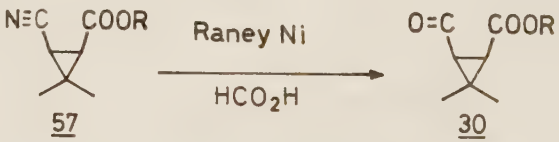
Schema 24:



30

Ein neues Verfahren geht von 2,2-Dimethyl-3-cyanocyclopropancarbonsäureester (57) aus.[51]

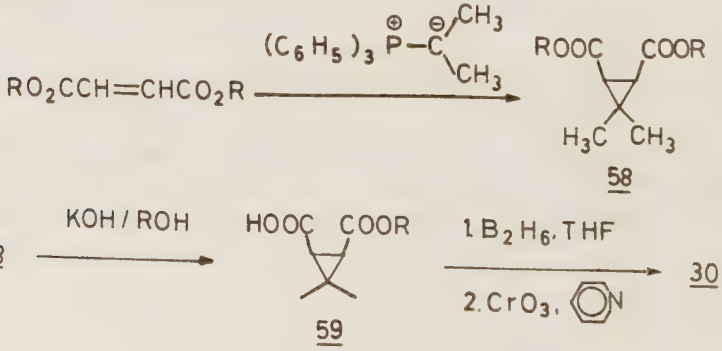
Schema 25:



57 30

Ein Verfahren von Krief geht von Fumarsäureester oder Maleinsäureestern aus. Der Cyclopropandicarbonsäurediester (58) wird in den Monoester 59 überführt. Nach anschließender Behandlung mit Diboran und CrO_3 erhält man den Caronaldehyd (30).[52,53]

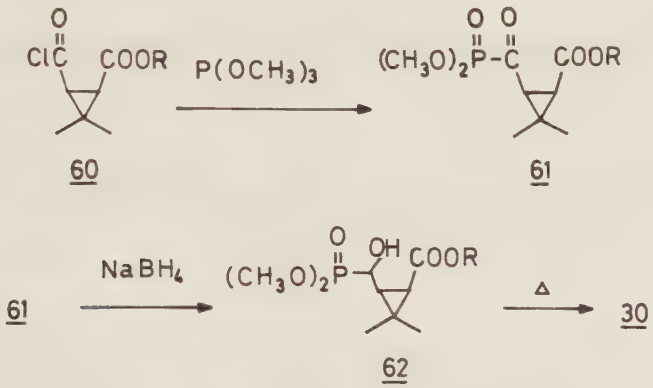
Schema 26:



58 30

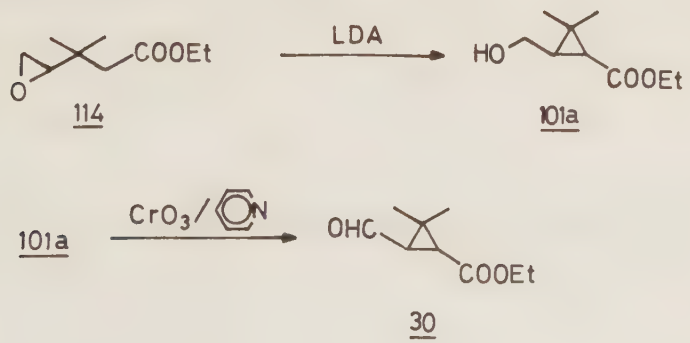
Bei dem Verfahren von Lantsch wird der Caronaldehyd (30) durch thermische Zersetzung des Phosphonesters 62 erhalten. Durch Umsetzung von Caronsäurehalbesterchlorid (60) mit Phosphorigsäureester wird der Ketophosphonester 61 gewonnen, welcher sich mit $NaBH_4$ zu 62 reduzieren läßt.[23,54)]

Schema 27:



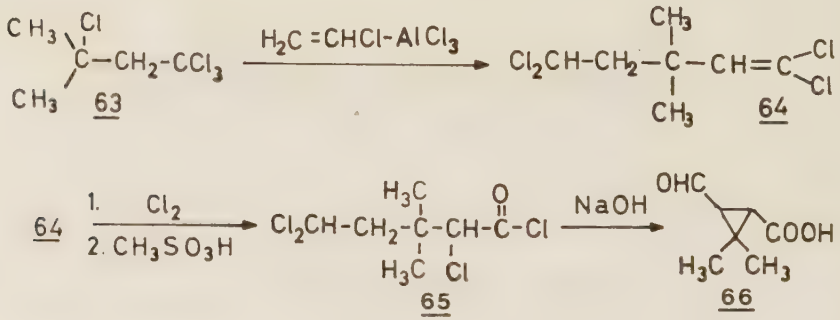
Ein Cyclopropanringschluß bei gleichzeitiger Öffnung eines Epoxids 114 führt zu dem Alkohol 101a. Dieser wird zum Aldehyd 30 oxidiert.[23,87)]

Schema 28:



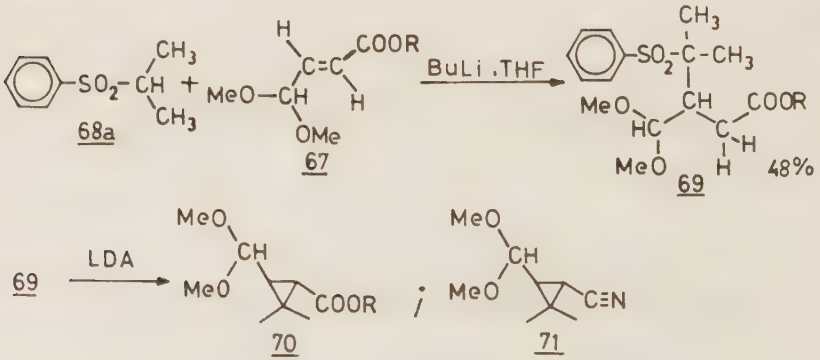
Eine weitere Synthese geht von dem Halogenid 63 aus, welches mit Vinylchlorid/Aluminiumchlorid zu 64 alkyliert wird. 64 wird durch Chlorierung und Behandlung mit Methansulfonsäure in 65 überführt und mit NaOH zu 66 cyclisiert.[97)]

Schema 29:



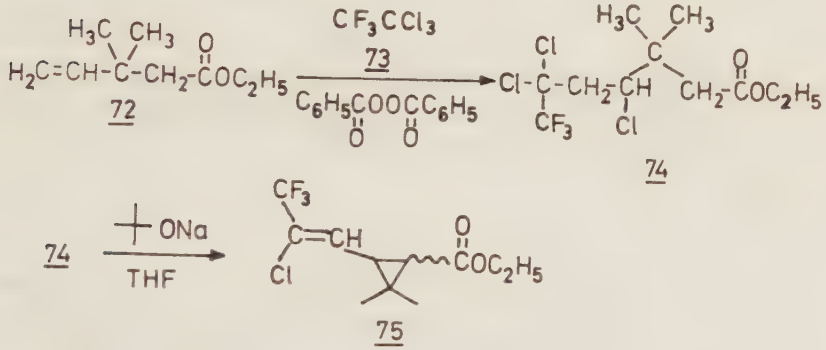
Bei der Methode von Martel wird das Phenyl-isopropylsulfon (68) an die aktivierte Doppelbindung des Esters 67 addiert. Cyclisierung des Zwischenproduktes 69 ergibt Caronaldehyddimethylacetal 70. Analog läßt sich das Nitril 71 darstellen.[55)]

Schema 30:



Die Säurekomponente des bisher wirksamsten Pyrethroidinsektizids 6 (s. S. 6) kann nicht aus Caronaldehyd hergestellt werden. Zu ihrer Darstellung wird u. a. folgendes Verfahren vorgeschlagen: Der Ester 72 wird radikalisch im zugeschmolzenen Glasrohr bei 100°C mit dem Halogenid 73 zu dem Ester 74 umgesetzt. Ringschluß und Eliminierung von HCl erfolgen in THF und Natrium-t-butylat zu 75.[19,56]

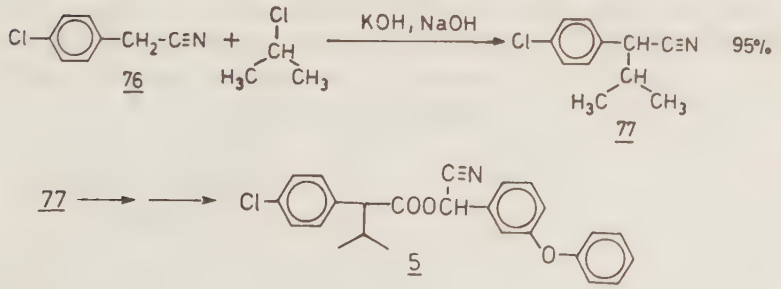
Schema 31:



1.5.5. Synthese des Fenvalerats (5)

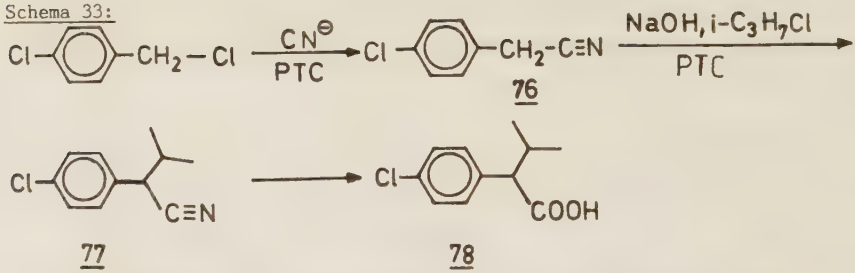
Die Herstellung des 4-Chlorphenylisovaleronitrils (77), einer Vorstufe des Fenvalerats (5) ist wenig problematisch. Der übliche Weg ist die Alkylierung von 4-Chlorbenzylcyanid (76) mit Isopropylchlorid.[57]

Schema 32:



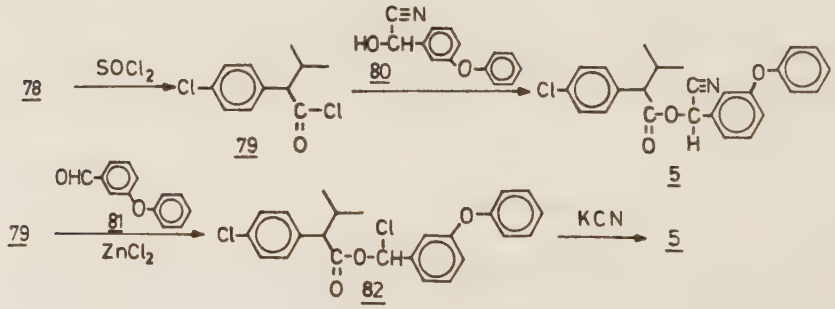
Die Phasentransferkatalyse ist das am häufigsten zitierte Verfahren zur Gewinnung von 77.[58,59,60,61]

Schema 33:



Das Fenvalerat (5) erhält man entweder aus dem Chlorid 79 durch direkte Veresterung mit dem Alkohol 80, oder durch Umsetzung mit dem Aldehyd 81 zu 82 und anschließender Behandlung mit KCN.[62,63,64]

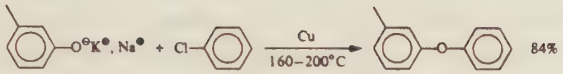
Schema 34:



1.5.6. Synthesewege von wichtigen Pyrethroid-Alkoholkomponenten

Die Bedeutung des m-Phenoxybenzylalkohols (85) wurde durch den wirkungssteigernden Zusatz der α-Cyano-Gruppe noch unterstrichen. Die Synthese dieses Diphenylether-Derivates verläuft nach klassischen Methoden, z.B. wird mit einer Ullmann-Reaktion ein m-Kresolat mit einem Halogenaromat, z.B. Chlorbenzol in Gegenwart von Kupferverbindungen, verknüpft.[65]

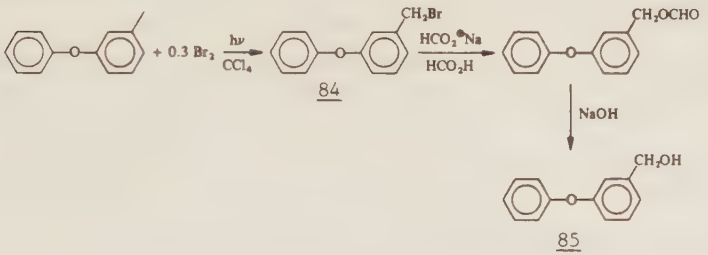
Schema 35:



83

Durch unvollständige Halogenierung erhält man mit Brom und Licht in Tetrachlorkohlenstoff das Benzylbromid 84, welches über das Formiat zum Alkohol 85 verseift wird.[66]

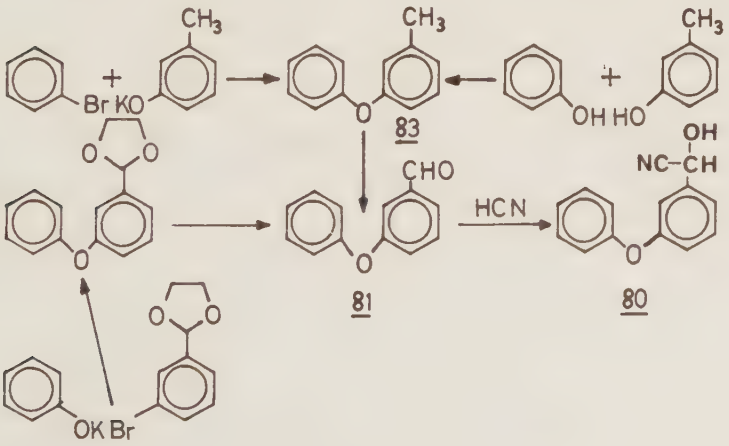
Schema 36:



84 85

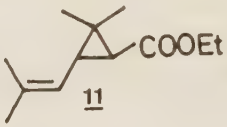
Synthesewege zur Darstellung des racemischen α-Cyano-m-phenoxybenzylalkohols 80 sind in Schema 37 dargestellt.[17]

Schema 37:



2. Aufgabenstellung

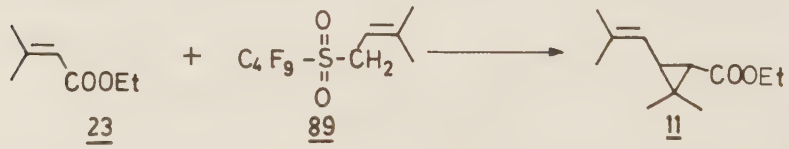
In der vorliegenden Arbeit sollten neue Synthesewege für den Chrysanthemumsäureester (11) und besonders für den für Pyrethroidsynthesen wichtigen Caronaldehyd 30 entwickelt werden.



11

Der Chrysanthemumsäureester (11) sollte entsprechend Schema 38 aus ß,ß-Dimethylacrylsäureester (23) und Nonaflon 89 gewonnen werden.

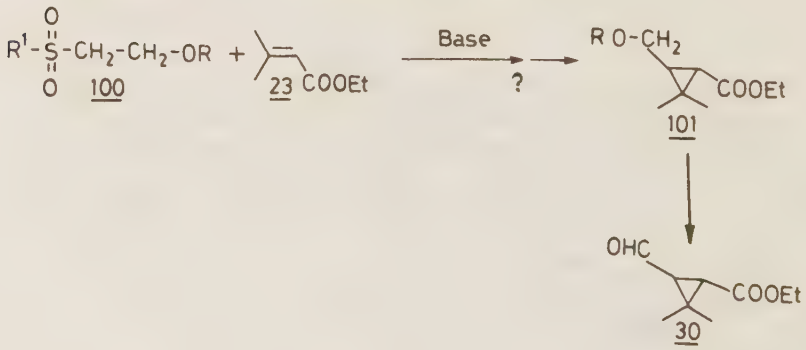
Schema 38:



23 89 11

Für die Darstellung von Caronaldehyd (30) sollten Sulfone der allgemeinen Struktur 100 mit ß,ß-Dimethylacrylsäureester (23) zu Cyclopropancarbonsäureestern der Struktur 101 nach Schema 39 umgesetzt werden. Aus 101 sollte Caronaldehyd gewonnen werden. Die Reste R^1 und R in Sulfon 100 waren für diese Synthese durch geeignete Funktionen zu besetzen.

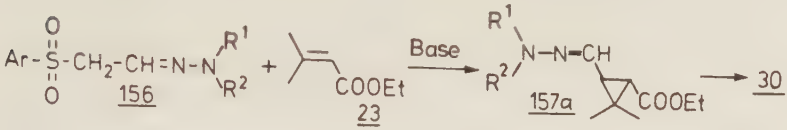
Schema 39:



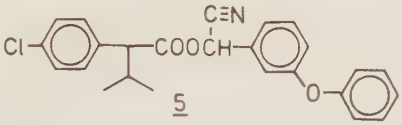
100 23 101 30

Als weitere Möglichkeit für die Darstellung von Caronaldehyd 30 sollten entsprechend Schema 40 Hydrazone der Struktur 156 mit Ester 23 zu Cyclopropancarbonsäureestern der Struktur 157a umgesetzt werden. Durch Hydrazonspaltung von 157a sollte Caronaldehyd 30 gewonnen werden.

Schema 40:



Außer Chrysanthemumsäure und Caronaldehyd sollte auch versucht werden, einen neuen Weg zur Synthese von Derivaten des Fenvalerats (5), eines der potentesten Insektizide, zu finden.

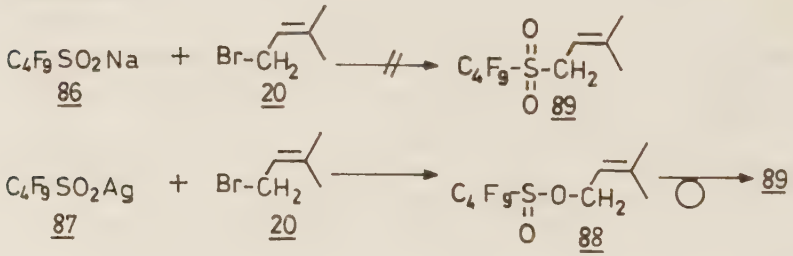


Die dabei anfallenden neuen Fenvalerat- und Caronaldehydderivate sollten in bezug auf ihre Eignung als Insektizide getestet werden.

3. Darstellung von Chrysanthemumsäureethylester (11);
eine Weiterentwicklung der Martelsynthese

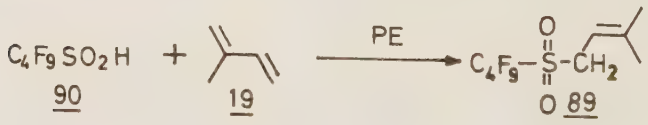
In einem neueren, von M. Hanack und T. Stoll entwickeltem Verfahren, wird der Arylsulfonrest von 22 durch die noch besser aktivierende $C_4F_9SO_2$ - Gruppe ersetzt.[67] Es wurde gezeigt, daß eine direkte Umsetzung von Natriumperfluorbutansulfinat (86) mit γ,γ-Dimethylallylbromid (20) nicht möglich war. Erst die Verwendung des analogen Silbersalzes 87 der Nonafluorbutansulfinsäure führte zum 3-Methyl-2-butenylsulfinat (88), welches sich leicht zum entsprechenden Sulfon (89) umlagern läßt.[68,69]

Schema 41:



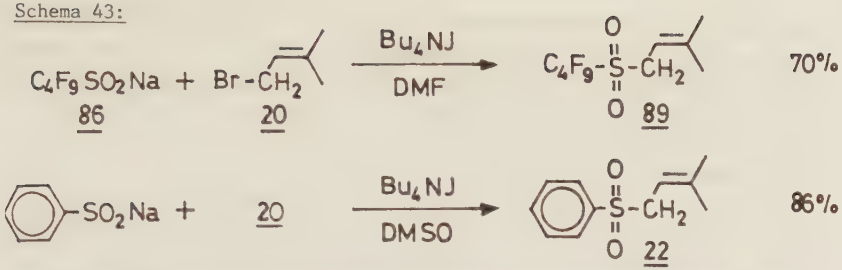
Von T. Stoll ist weiterhin ein kürzerer Weg zur Darstellung des Sulfons 89 gefunden worden. Ihm gelang es, die Perfluorbutansulfinsäure (90) direkt an Isopren (19) zu addieren.[69]

Schema 42:



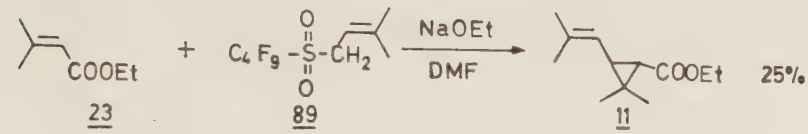
In einer späteren Arbeit konnte das Nonafluorbutylsulfon (89) ebenso wie das Phenylsulfon 22 durch Umsetzung der entsprechenden Natriumsulfinate mit dem Allylbromid 20 mithilfe der Fest-flüssig-phasentransferkatalyse dargestellt werden.[70]

Schema 43:



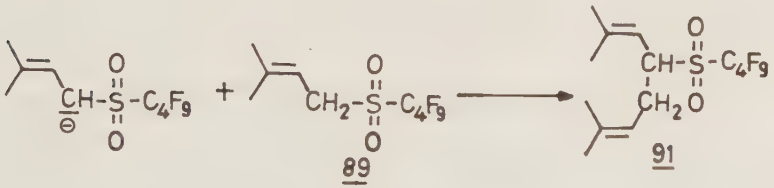
Das Sulfon 89 war mit dem ß,ß-Dimethylacrylsäureester (23) und Base zum Chrysanthemumsäureethylester (11) umgesetzt worden.[67,69]

Schema 44:



Die Ausbeuten dieser Reaktion waren durch das Auftreten einer Konkurrenzreaktion herabgesetzt. Das Anion von 89 reagierte mit einem zweiten Molekül 89 in einer S_N-Reaktion zu dem Sulfon 91. Diese S_N-Reaktion war gegenüber der beabsichtigten Michaeladdition an den Ester 23 durch die gute Abgangsgruppe $C_4F_9SO_2^{\ominus}$ von 89 begünstigt.[69,70,71]

Schema 45:



Das Verfahren der Fest-flüssig-phasentransferkatalyse bot sich auch bei der Darstellung des Chrysanthemumsäureesters (11) aus dem Sulfon 89 als erfolgversprechende Alternative an. Es wurde erwartet, daß durch Wahl des entsprechenden Phasentransferkatalysators die Bildung des Nebenproduktes 91 unterdrückt und die Ausbeuten an 11 erhöht werden könnten.

Der Einsatz von Tetrabutylammoniumjodid und Tetrabutylammoniumbromid hatte die Ausbeute an 11 auf 32% (GC) erhöht. Als Base war NaOH-Pulver, als Lösungsmittel DMF verwendet worden. Die Reaktionszeiten von bis zu ca. 50 Tagen waren unbefriedigend.[70)]

3.1. Phasentransferkatalyse

Die Phasentransferkatalyse erlaubt oder beschleunigt Reaktionen zwischen ionischen Verbindungen und organischen, wasserunlöslichen Substraten in Solventien niedriger Polarität. Die am häufigsten benutzten Katalysatoren sind Onium-Salze oder komplexierende Agentien, welche Alkalimetallionen markieren und damit lösen können. Die grundsätzliche Funktion des Katalysators ist, die Anionen des eingesetzten reagierenden Salzes in das organische Medium in Form von Ionenpaaren zu überführen. In aprotischen Lösungsmitteln sind diese vorzugsweise nicht solvatisiert und nicht abgeschirmt (außer vielleicht durch ihr Gegenion), und sind konsequenterweise sehr reaktiv. Die PTC hat deshalb beträchtliche Vorteile gegenüber den konventionellen Verfahren:

- teure, wasserfreie oder aprotische Lösungsmittel sind nicht erforderlich
- größere Reaktionsgeschwindigkeiten und/oder
- geringere Reaktionstemperaturen
- in vielen Fällen leichteres Aufarbeiten
- (wässrige) Alkalimetallhydroxide können anstelle von anderen teureren und schwieriger zu handhabenden Basen verwendet werden.

Weiterhin einige spezielle Vorteile:

- der Ablauf von Reaktionen, die auf andere Weise nicht stattfinden
- Beeinflussung der Selektivität
- Beeinflussung des Verhältnisses der Produkte (z.B. O- zu C-Alkylierung, cis-trans-Verhältnis)
- größere Ausbeuten durch Unterdrückung von Nebenreaktionen.

PTC-Techniken, wie wir sie heute kennen, haben ihren Ursprung in den Arbeiten von Makosza und Mitarbeitern.[72,76)]

Die PTC ist inzwischen schon bei einer ganzen Reihe von organischen Reaktionstypen untersucht worden, z.B. auf nucleophile Substitutionen, auch aromatische nucleophile Substitutionen, auf Esterbildung, Alkylierung von Malonestern, Aldol-Reaktionen, Michael-Reaktionen, Addition an Acetylene, Isomerisierung und H/D-Austausch, Benzoin-Kondensation, Wittig-Reaktion, Horner-Reaktion und auch Oxidations- und Reduktionsreaktionen.[73,74,75)]

3.1.1. PTC-Katalysatoren

In der PTC finden neben Kronenethern besonders Ammonium- und Phosphoniumsalze Verwendung. Eingehende Untersuchungen gaben folgende Hinweise:
Kleine Kationen (z.B. Tetraethylammonium) sind meistens ungeeignete Katalysatoren. Dagegen sind größere Kationen, unabhängig von der Molekülform sehr wirksam (z.B. Tetrabutylammonium und Tetradodecylammonium, die beide nicht oberflächenaktiv sind). Dies gilt jedoch nur für den Idealfall, daß unpolare organische Solventien verwandt werden.
Herriott und Picker[77] verglichen die Wirksamkeit von 23 Katalysatoren für die Umsetzung von Alkylbromid mit dem Thiophenolation zunächst in Wasser/Benzol. In diesem System versagten die sehr hydrophilen Katalysatoren, wie niedere Alkylverbindungen bis Tetra-n-propylammonium- und Benzyltriethylammoniumhalogenid (TEBA). Auch Alkylpyridiniumsalze waren wenig geeignet. Die symmetrischen Ionen waren in dem Test wirksamer als die Ionen mit nur einer langen Kohlenwasserstoffkette. Bei gleichen Substituenten wirkten Phosphonium-Ionen etwas besser als Ammonium-Ionen, und Alkylgruppen waren besser geeignet als Phenylgruppen im Oniumsalz.
Die Autoren fanden außerdem, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Katalysatoren in stärker polaren Lösungsmitteln weniger ausgeprägt waren. Das Anion des PTC-Katalysators sollte eine möglichst geringe Extraktionskonstante für organische Lösungsmittel haben. Hier sind einige Anionen nach der Größe ihrer Extraktionskonstanten angeordnet:
(Bezugsystem: Bu_4N^+; $CHCl_3$/ H_2O)
Pikrat $\gg$ CLO_4^- $>$ J^- $>$ Tosylat $>$ NO_3^- $>$ Br^- $>$ Benzoat $>$ Cl^- $>$ HSO_4^- $>$ Acetat $>$ $F^- \hat{=}$ OH^- $>$ SO_4^{2-} $>$ CO_3^{2-} $>$ PO_4^{3-}.
Ammoniumjodide, oder auch in geringerem Maße Bromide als Katalysator einzusetzen, empfiehlt sich oft nicht, sondern das hydrophilere Chlorid oder Hydrogensulfat.[74,77]
Der genaue Mechanismus der PTC ist noch nicht geklärt. Von allen mechanistischen Modellen der Phasentransferkatalyse dürfte der Vorschlag von Makosza noch der plausibelste sein. Seiner Meinung nach bildet sich an der Phasengrenze eine Doppelschicht von deprotonierten Substratmolekülen und Alkalimetall-Gegenionen. Kationen und Anionen liegen in verschiedenen Phasen vor, können sich nicht in der jeweils anderen Phase aufhalten und werden durch Coulomb'sche Kräfte weitgehend immobilisiert. Die Wirkung des Katalysator-Ionenpaares wird nun einerseits darin gesehen, daß die Deprotonierung erleichtert wird. Andererseits und hauptsächlich ermöglicht der Katalysator die Ablösung des an der Phasengrenze verankerten Substrat-Anions und die sofortige Reaktion mit dem Alkylierungsmittel.

Dabei gibt der Katalysator sein ursprüngliches Gegenion an das Wasser ab. Die Phasengrenze ist also der Reaktionsort. Für diese Vorstellung spricht auch der Befund, daß eine Anzahl von PTC-Reaktionen auch ohne Katalysator möglich sind; heftiges Rühren ist dort ausreichend.[73,74, 75)]

3.1.2. Fest-flüssig-phasentransferkatalyse

Bei der Ionenpaar-Extraktion zwischen Wasser und einem organischen Medium wird auch eine gewisse Menge Hydratwasser extrahiert. Dies kann manchmal stören, manchmal eine Reaktion völlig verhindern oder in eine andere Richtung drängen. Es liegt dementsprechend nahe, auf das Wasser zu verzichten, d.h. die PTC mit festen Salzen durchzuführen. Dadurch werden jedoch ganz neue Probleme aufgeworfen: Wegen des Lösens des Salzes an der Kristalloberfläche und der Abscheidung eines neuen Salzes auf dem zu lösenden Salz werden die Rührgeschwindigkeit und die Korngröße des Salzes große Bedeutung erlangen. Als Katalysatoren können Kryptate, Onium-Salze, offenkettige Polyether, Diamine und Polyamine für die Reaktion zwischen festen Alkalimetallsalzen und alkylierenden Agentien eingesetzt werden. Die katalytischen Prozesse für die Onium-Ionen und Kronenetherkomplexe sind sehr ähnlich. Das gelöste Ionenpaar tauscht einfach Anionen auf der Oberfläche des Kristallgitters aus.[73)]

3.1.3. Phasentransferkatalyse bei Michael-Additionen

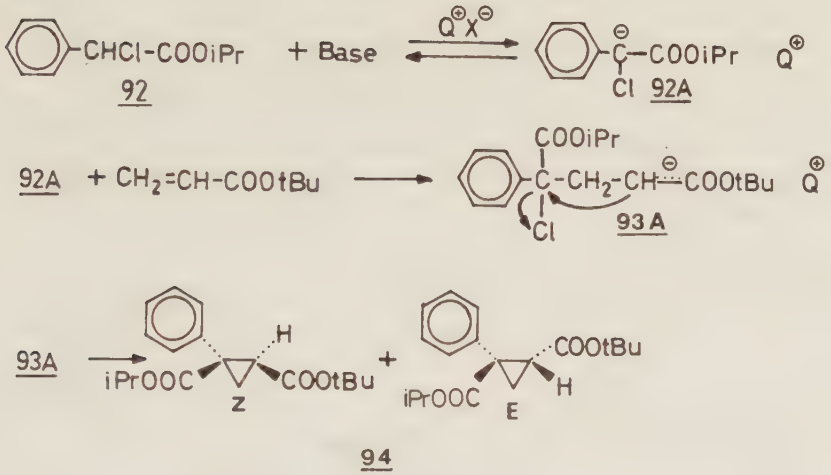
Die Addition von Carbanionen an α,β-ungesättigte Aldehyde gibt befriedigende Ausbeuten an Michael-Produkten nur in seltenen Fällen. Yanovskaya konnte zeigen, daß durch Phasentransferkatalyse in einigen Fällen gute Ausbeuten erzielt werden können. Der Einsatz von Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) erfolgte in katalytischen Mengen. Die Basen waren Natrium- oder Kaliumcarbonat.[79)]

Makosza beschreibt die Michael-Addition von α-Chlor-Carbonsäureestern oder -Derivaten an Acrylester oder -Derivaten mit anschließendem Cyclopropanringschluß unter Chlorid-Abspaltung. Er erzielte Ausbeuten bis zu 75% an Cyclopropanderivaten. Er verwandte TEBA als Katalysator und 50%-ige NaOH als Base.[80)]

Artaud[81,82)] untersuchte die Reaktionen von α-Chlor-Phenylessigsäureisopropylester mit Acrylessigsäure-t-butylester unter herkömmlichen Reaktionsbedingungen und PTC-Bedingungen. Er variierte Katalysator, Lösungsmittel, Base, Temperatur und Reaktionszeit. Das Zielmolekül 94 konnte unter den Bedingungen: 1 Äquivalent Bu_4NBr, HMPT als Lösungsmittel, K_2CO_3 als Base

in 3 h bei 60°C mit 86% Ausbeute an 94 (62% E, 38% Z) dargestellt werden.[81,82]

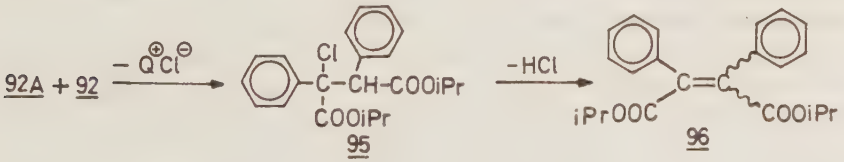
Schema 46:



Artaud[81] beschreibt eine Nebenreaktion von 92, welche Parallelen mit der schon erwähnten Nebenreaktion des Sulfons 89 aufweist.

Katalysatormenge und vor allem Polarität des Lösungsmittels sind wichtig für die Unterdrückung der Nebenreaktion von 92 zu 96.

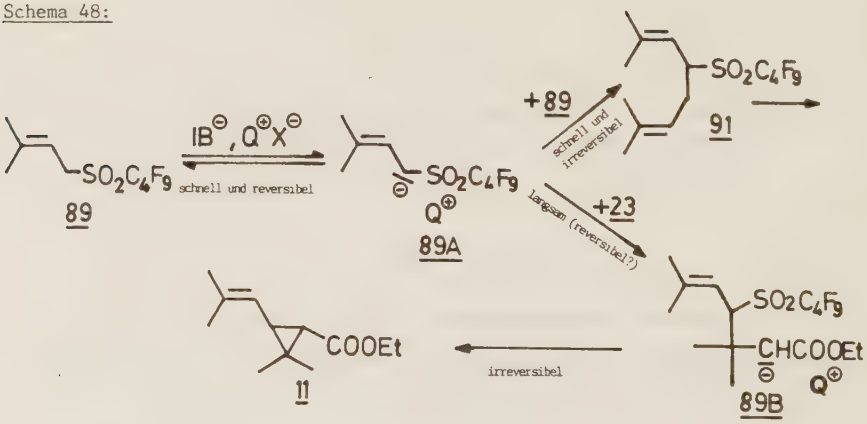
Schema 47:



3.2. Optimierung der Synthese von Chrysanthemumsäureethylester (11) aus dem Nonafluorbutylsulfon 89

Bei den oben erwähnten Beispielen wurden in ß-Stellung unsubstituierte oder monosubstituierte Michaelakzeptoren verwendet. Beim Senecioester 23 ist das ß-C-Atom mit 2 Methylgruppen substituiert. Die daraus resultierende nur mäßige Reaktivität bei Michael-Reaktionen war bekannt.[69,70,71,83,84] Die Reaktion von 89 mit 23 wurde gaschromatographisch verfolgt. Das Nebenprodukt 91 bildete sich in der Regel schneller als der Chrysanthemumsäureethylester 11. Beschleunigende Reaktionsbedingungen, z.B. Temperaturerhöhung oder schnelleres Zutropfen der Reaktanden vermehrten vor allem die Bildung des Nebenproduktes 91. Die Reaktion läuft vermutlich nach folgendem Schema ab:

Schema 48:



89A bzw. 89B sollten trotz der relativ langen Reaktionszeiten in mehr als katalytischen Konzentrationen im Reaktionsgemisch vorgelegen haben, denn 89 reagierte schneller ab, als die Produkte 11, 91 und andere Nebenprodukte entstanden. Die langen Reaktionszeiten lassen vermuten, daß sich 89A bzw. 89B auf den Kristallen der Base teilweise niedergeschlagen haben.

Als Lösungsmittel für die Reaktion wurde Methylenchlorid, HMPT und DMF eingesetzt, Trockenes DMF erwies sich als am besten geeignet. Als Basen wurden Natriumethanolat, Natriumhydroxid, pulverisiert, in Pastillenform und 50%-ige wässrige Lösung, weiterhin Natriumhydrogenkarbonat und Natriumkarbonat getestet.

Zermahlenes NaOH erzielte die besten Ergebnisse. Bei den PTC-Katalysatoren erwies sich Bu_4NHSO_4 als ungeeignet, Bu_4NBr als wenig geeignet, Bu_4NJ als gut und Et_4NBr am besten geeignet. Dies ist ein erstaunliches Ergebnis: Die Ammoniumsalze mit den allgemein "guten" bis "sehr guten" Katalysatoreigenschaften[73,74,75,77,78] versagen, während die "schlechten" gute Ergebnisse erzielen. "Gute" Katalysatoren beschleunigen vor allem die Nebenreaktion zu 91, während "schlechte" Katalysatoren diese Nebenreaktion bremsen. Von den Katalysatoren Et_4NJ bzw. Me_4NJ wurde deshalb eine weitere Erhöhung der Ausbeute an Chrysanthemumsäureester 11 erwartet. Diese Erwartung wurde auch bestätigt. Me_4NJ war für diese Reaktion mit Abstand am besten geeignet. Es wurden äquimolare Mengen an Katalysator Me_4NJ eingesetzt, der Ester 23 zusammen mit dem Sulfon 89 unter Kühlung (-25°C) innerhalb 3 Tagen langsam zugetropft. Die Reaktionstemperatur wurde schrittweise auf Raumtemperatur erhöht. Die Ausbeute an 11 konnte mit diesem Verfahren auf 50% (GC) gesteigert werden. Die Reaktionszeiten waren weiterhin unbefriedigend lang.

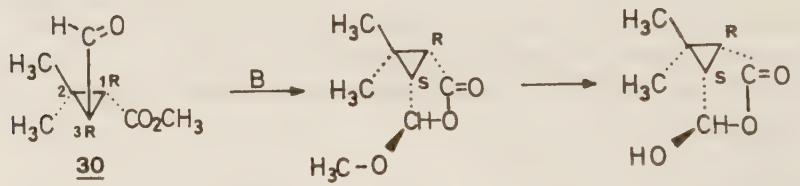
Tabelle 1:

Lsgm.	Base	Katalysator	Ester	Temp.	R.-Zeit	Ausb. an 11
DMF	NaOH-Pulver	Bu_4NBr, 1 Äquival.	23, 1 Äquival.	-10°C - RT	50 d	27%
DMF	NaOH-Pulver	Bu_4NJ, 1 Äquival.	23, 1 Äquival.	-10°C - RT	50 d	35%
CH_2Cl_2	50%-iges NaOH	Bu_4NBr, 1 Äquival.	23, 1 Äquival.	-10°C - RT	9 d	8%
DMF	NaOH-Pulver	Et_4NBr, 1 Äquival.	23, 3 Äquival.	-15°C - RT	50 d	38%
DMF	NaOH-Pulver	Bu_4NJ, 1 Äquival.	23, 3 Äquival.	-15°C - RT	50 d	42%
DMF	NaOH-Pulver	Bu_4NHSO_4, 1 Äquival.	23, 3 Äquival.	-15°C - RT	20 d	<2%
DMF	Na_2CO_3	Et_4NBr, 1 Äquival.	23, 2 Äquival.	-15°C - RT	30 d	<1%
/	NaOH-Pulver	Et_4NBr, 1 Äquival.	23, 20 Äquival.	-15°C - 50°C	50 d	<2%
DMF	NaOH-Pulver	Bu_4NJ, 1 Äquival.	23, 30 Äquival.	-20°C - RT	110 d	8%
DMF	NaOH-Pulver	Et_4NBr, 1 Äquival.	23, 30 Äquival.	-20°C - RT	110 d	20%
DMF	NaOH-Pulver	Bu_4NJ, 1 Äquival.	23, 30 Äquival.	-20°C - 50°C	60 d	20%
DMF	NaOH-Pulver	Et_4NBr, 1 Äquival.	23, 30 Äquival.	-20°C - 50°C	60 d	30%
DMF	NaOEt	Bu_4NJ, 1 Äquival.	23, 3 Äquival.	-25°C - RT	130 d	<1%
DMF	NaOH-Pulver	Et_4NJ, 1 Äquival.	23, 3 Äquival.	-25°C - RT	130 d	45%
DMF	NaOH-Pulver	Me_4NJ, 1 Äquival.	23, 3 Äquival.	-25°C - RT	130 d	50%

4. Versuche zur Darstellung des Caronaldehyds (30) durch Variation der Martel-Synthese

Der Caronaldehyd (30) ist ein hochwertiges und sehr begehrtes Zwischenprodukt für Pyrethroidsynthesen. Permethrin (2) und viele andere Pyrethroide können aus Caronaldehyd dargestellt werden. Die Funktionalisierung seiner Aldehydgruppe läßt einen großen Variationsspielraum für bekannte (und bisher unbekannte) Pyrethroide zu (s. S. 4).
Durch Epimerisierung an C-3 kann (1R)-trans Caronaldehyd in die begehrte cis-Form verwandelt werden.[17]

Schema 49:

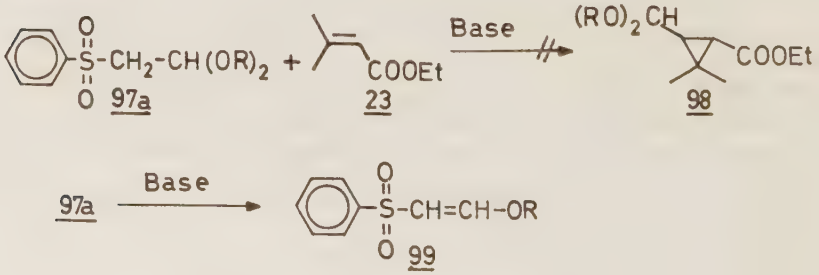


trans cis cis

Die Auswahl an bekannten Synthesen von Caronaldehyd (30) ist im Vergleich mit anderen Pyrethroiden oder Pyrethroid-Zwischenstufen relativ gering. Die Herstellung des Caronaldehyds (30) aus Chrysanthemumsäure (13) ist auch heute noch technisch von hohem Interesse und für das Insektizid Deltamethrin (4) unverzichtbar. Einfache Synthesewege zur direkten Darstellung von Caronaldehyd sind immer noch gesucht.

Es war nicht möglich, Caronaldehyd (30) bzw. Caronaldehyddialkylacetal (98) nach dem Vorbild der Martelsynthese über Michael-Addition des Sulfons (97a) an Senecioester (23) zu gewinnen. Behandlung von 97a mit Basen führte immer zu Olefinen des Typs 99 unter Eliminierung von HOR.[83,84]

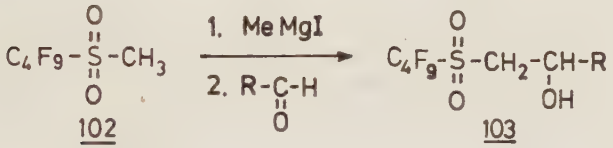
Schema 50:



4.1. Synthesen von Caronaldehyd (30) über (geschützte) 2-Hydroxyethyl-Sulfone

Die Vinylgruppe des Sulfons 22 (s. S. 11) sollte eine zusätzliche Stabilisierung seines Anions bewirken. Jedoch ist auch die Umsetzung von Dialkylsulfonen mit Aldehyden und Ketonen[88], die Alkylierung von Phenylalkylsulfonen[89,90] und die Umsetzung von Phenylalkylsulfonen mit Aldehyden[91], Ketonen[92] und Estern[93] beschrieben. Die Umsetzung von Nonafluorbutyl-methylsulfon (102) mit Aldehyden ist ebenfalls bekannt.[85] Dabei entstehen 2-Hydroxyalkyl-nonaflone der Struktur 103.

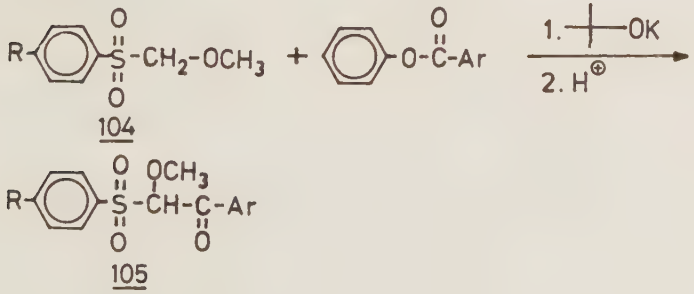
Schema 51:



102 103

Schank berichtet über die Esterkondensation von Arylsulfonyl-methylestern (104) mit Estern aromatischer Carbonsäuren.[94]

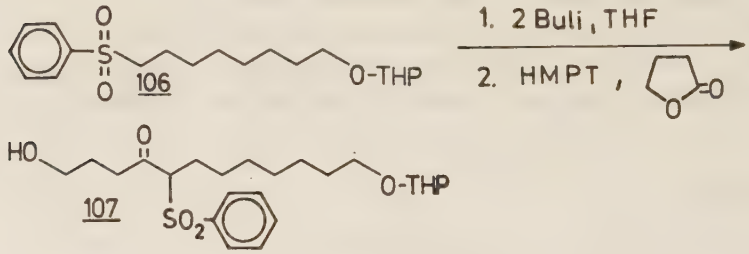
Schema 52:



104 105

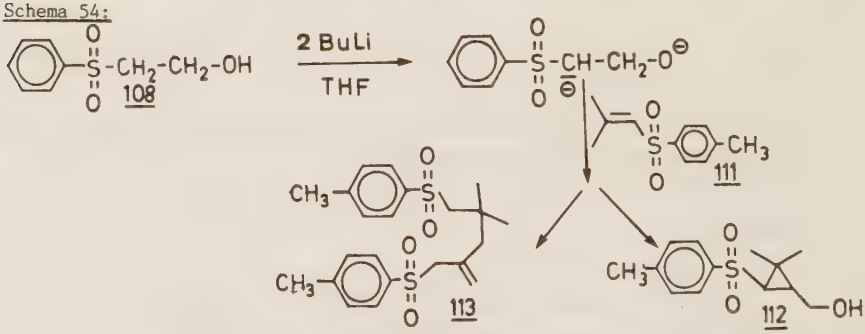
Für Savoia war der Tetrahydropyranylether (106) Ausgangspunkt für Prostaglandinsynthesen. Er setzte 106 mit Butyrolacton zum Sulfon 107 um. Die Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe blieb dabei erhalten.[95)]

Schema 53:



Gaoni konnte 2-Hydroxyethyl-phenylsulfon (108) mit dem Vinylarylsulfon (111) zum Cyclopropanderivat 112 umsetzen. 112 isolierte er jedoch nur in sehr geringen Ausbeuten. Hauptprodukt dieser Reaktion war das Disulfon 113, welches durch Reaktion von 2 Molekülen des Sulfons 111 entsteht.[96)]

Schema 54:

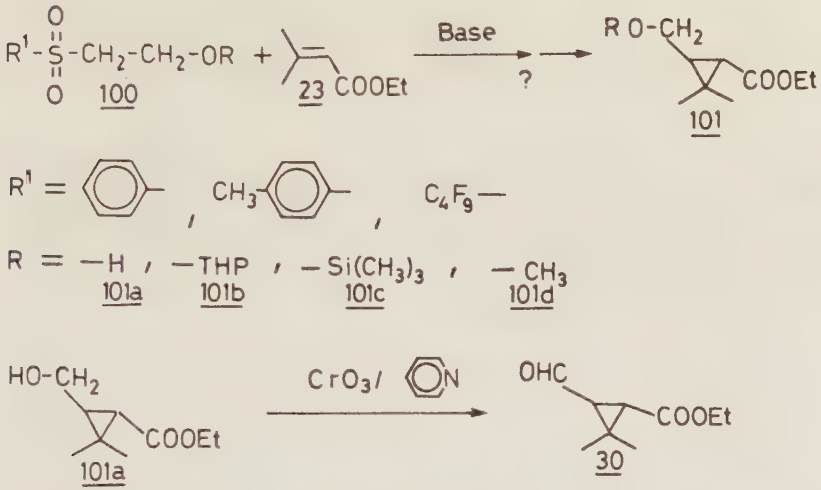


Es bot sich somit an, für eine neue Synthese des Caronaldehyds (30) basierend auf der Methode von Martel (Schema 6), bzw. auf der Methode von Stoll und Hanack (Schema 44), die Dimethylvinylgruppe im Sulfon 22 durch eine Hydroxymethylfunktion zu ersetzen.

Die Hydroxyfunktion sollte gegebenenfalls durch geeignete Gruppen geschützt werden. Die Arylsulfonylgruppe in 22 könnte für die geplante Synthese auch durch die stärker acidifizierende Nonafluorbutylsulfonylgruppe ersetzt werden.[85)] Der Caronaldehyd (30) sollte folglich entsprechend Schema 55 durch Michaeladdition eines Sulfons der Struktur 100 an ß,ß-Dimethylacrylester (Senecioester) (23), sich anschließender Cyclisierung zu 101 und Oxidation

von 101a zu 30 gewonnen werden. Die Oxidation von 101a zu 30 ist eine bereits bekannte Reaktion.[23,50,87)]

Schema 55:



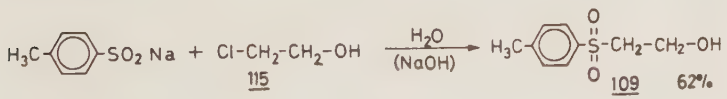
Zuerst sollte versucht werden, für die geplante Synthese von Caronaldehyd (30) nach Schema 55 2-Hydroxyethylsulfone zu synthetisieren.

4.2. Darstellung von 2-Hydroxyethylsulfonen

4.2.1 Synthese der 2-Hydroxyethylsulfone 108 und 109

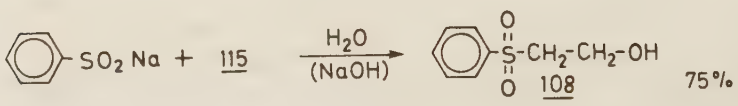
Kohn und Fromm setzten 2-Chlorethanol (115) mit Natrium-p-toluolsulfinat in Wasser in einer S_N-Reaktion zum Sulfon 109 um.[98)]

Schema 56:



Das analoge Phenylsulfon (108) konnte nach der gleichen Vorschrift dargestellt werden:

Schema 57:

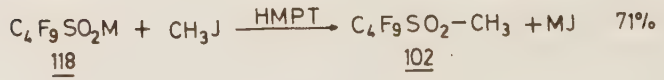


109 ist bei Raumtemperatur fest, 108 hat ölige Konsistenz. Es war nicht möglich, 108 analog der Darstellung von 22 (s. Schema 43) über Fest-flüssig-phasentransferkatalyse aus Natriumbenzolsulfinat und 2-Chlorethanol (115) zu synthetisieren.[70] Als Katalysator wurde Tetrabutylammoniumjodid, als Lösungsmittel wurde DME verwendet.[99]

4.2.2. Synthesen von 2-Hydroxyethyl-nonafluorbutylsulfon (110)

Das Sulfon 110 konnte entsprechend Schema 59 durch Umsetzung von Methylnonaflon (102) dargestellt werden: Durch Neutralisation von Nonafluorbutansulfinsäure 119 entstehen die entsprechenden Salze 118. Das Natriumsalz ist farblos und fest, während das Triethylammoniumsalz leicht gelblich und hoch viskos ist. Aus beiden Salzen läßt sich durch mehrstündiges Erhitzen mit Methyljodid in HMPT auf 70°C in guten Ausbeuten das Methylnonaflon (102) darstellen. Acetonitril ist als Lösungsmittel weniger geeignet. 102 ist bei Raumtemperatur fest.[85]

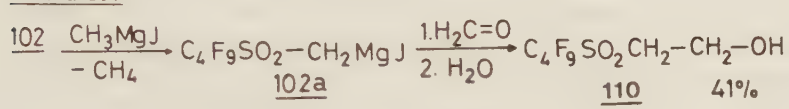
Schema 58:



Das Sulfon 102 wird durch Umgrignardierung in 102a überführt. 102a reagiert mit Formaldehyd zu 110. Hierbei wird gasförmiges Formaldehyd nach Depolymeri-

sation von festem Paraformaldehyd bei 190°C in die Reaktionslösung bei Raumtemperatur eingeleitet.[85)]

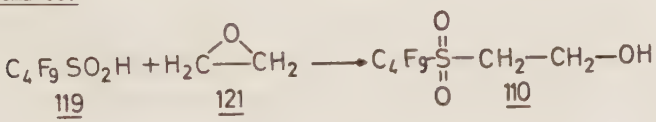
Schema 59:



Wegen der Verwendung von Methyljodid und HMPT bei der Reaktion zur Bildung von 102 und wegen der geringen Ausbeute von 110 in der zweiten Stufe erscheint diese Methode zur Darstellung des Nonaflons 110 für eine technische Synthese wenig geeignet. Als Alternative wurde die Umsetzung von Natriumperfluorbutansulfinat (118) mit 2-Chlorethanol (115) analog der Versuchsvorschrift für 109 von Cohn und Fromm getestet. Wegen der geringen Nucleophilie des Nonafluorbutansulfinates konnte 110 nicht über die S_N-Reaktion in dem Lösungsmittel Wasser dargestellt werden. Auch die Fest-flüssig-phasentransferkatalyse mit Bu_4NJ als Katalysator und trokkenem DMF als Lösungsmittel führte nicht zur Bildung von 110 aus 118 und 115.[70,99)]

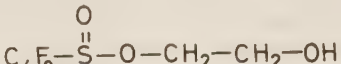
Durch die Addition von Nonafluorbutansulfinsäure (119) an Ethylenoxid (121) sollte man ebenfalls Molekül 110 darstellen können:

Schema 60:



Analog der Addition der Nonafluorbutansulfinsäure (119) an Isopren (Schema 42) wurde die Umsetzung zuerst in Petrolether durchgeführt. Die Sulfinsäure (119) wurde in Petrolether vorgelegt und bei 0°C unter Rühren das Ethylenoxid (121) eingeleitet. Es entstand neben polymerem Ethylenoxid ein neues Produkt, welches ein dem Nonaflon (110) sehr ähnliches 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum besitzt. Das in $CDCl_3$ gemessene ^{1}H-NMR-Spektrum von 110 zeigt bei 4,18 ppm und 3,55 ppm je ein Triplett für die beiden Methylengruppen und ein Singulett bei 1,86 ppm für das Proton der OH-Gruppe (s. exp. Teil). Das durch Addition von 119 an 121 entstandene Produkt, welchem wir die Struktur 120 zuordnen, zeigt im 10 MHz-Kernresonanzspektrum ein Multiplett zwischen 4,6 ppm und 4,1 ppm, zwei

Dupletts zwischen 3,97 und 3,73 ppm und ein Singulett bei 3,4 ppm, welches nach Ausschütteln mit D_2O verschwindet. Im Infrarotspektrum der neuen Verbindung ist die für Nonafluorbutylsulfone typische Bande bei 360 cm^{-1} der asymmetrischen O-S-O-Schwingung stark verkleinert. Diese Bande ist bei der Verbindung 110 sehr stark ausgeprägt. Das Massenspektrum der neuen Verbindung unterscheidet sich von dem des Sulfons 110. Es zeigt unter anderem einen Peak der größten Masse 311. Die Masse von 110 ist 328, das Massenspektrum von 110 besitzt die Peaks der Massen 327 und 329. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß das neue Produkt das 2-Hydroxyethyl-nonafluorbutansulfinat 120 ist. Es war in diesem Versuch mit 27% Ausbeute entstanden, aber evtl. mit geringen Mengen an 110 verunreinigt. (Schwache IR-Bande bei 1360 cm^{-1}) 120 ist im Gegensatz zu 110, welches farblose Kristalle bildet (Smp.: 72°C (CCl_4)), ein farbloses Öl.

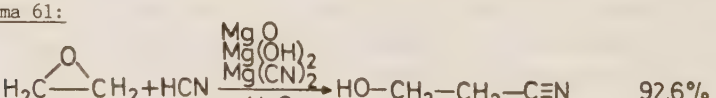


120

Um einerseits die Ausbeute zu erhöhen, andererseits die Bildung des Sulfons zu begünstigen, wurde im nächsten Ansatz mit dem polaren Lösungsmittel THF und dem Katalysator Aluminiumchlorid gearbeitet.[101] Es entstand wieder 120 in einer Ausbeute von 35%.

Jefts und Schmiedlein entwickelten ein Verfahren für die Darstellung von Ethylencyanhydrin (133). Dabei addierten sie Blausäure an Ethylenoxid (121) in Wasser, welchem sie Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid oder Magnesiumcyanid zusetzten. Sie erhielten das Cyanhydrin 133 mit Ausbeuten von 92%.[100]

Schema 61:



121 133 92,6%

Nach dem gleichen Verfahren wurde die Sulfinsäure 119 mit Ethylenoxid und Magnesiumoxid in Wasser umgesetzt. Das Sulfon 110 wurde jedoch nur mit der Ausbeute von 4% isoliert.
Es ist denkbar, daß die Verwendung von polaren, aprotischen Lösungsmitteln, z.B. DMSO oder HMPT zu größeren Ausbeuten an 110 führt.
Der Versuch, das Sulfinat 120 an das Sulfon 110 zu überführen, verlief

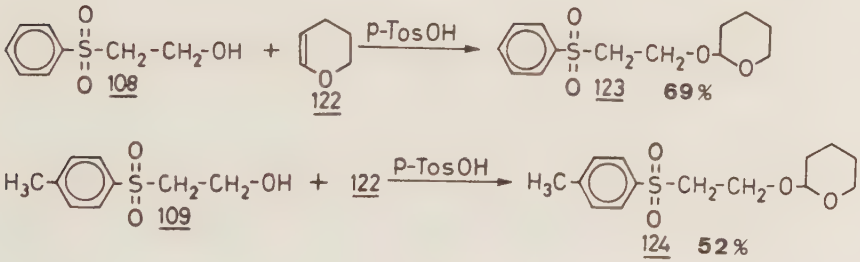
negativ. 122 wurde in HMPT 24 h lang auf 70°C erwärmt.[68,69] Es lagerte sich nicht zum Sulfon 110 um.
Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Synthese von Sulfon 110 nur in mäßigen Ausbeuten gelingt.

4.3. Darstellung von geschützten 2-Hydroxyethyl-sulfonen

4.3.1. Synthese von geschützten 2-Hydroxyethyl-arylsulfonen

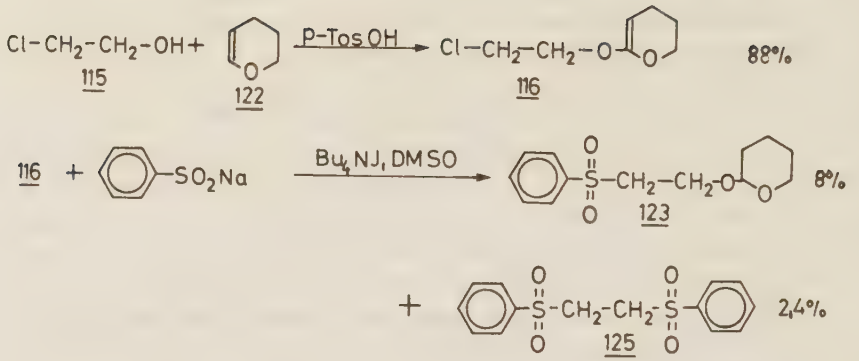
Als Schutzgruppe sollte zunächst die Tetrahydropyranyletherfunktion eingesetzt werden.
Tetrahydropyranylether können in der Regel leicht dargestellt werden, die THP-Schutzgruppe kann im sauren Medium leicht wieder abgespalten werden.[102, 103,104,105,106] Im basischen Milieu sind THP-Schutzgruppen relativ stabil (Schema 53).[95]
Die 2-Hydroxyethyl-sulfone 108 und 109 konnten mit dem Dihydropyran 122 in die THP-Ether 123 und 124 überführt werden. Diese Reaktion ließ sich am besten mit Ether als Lösungsmittel und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator durchführen.

Schema 62:



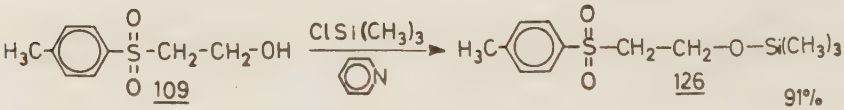
Analog konnte auch 2-Chlorethanol (115) in seinen THP-Ether (116) überführt werden.[112] Das Chlorid 116 ließ sich mittels Phasentransferkatalyse in das Sulfon (123) verwandeln. 123 bildete sich jedoch nur zu 8%. In einer Nebenreaktion entstand das Disulfon 125 mit 2,4% (Schema 63).[110]

Schema 63:



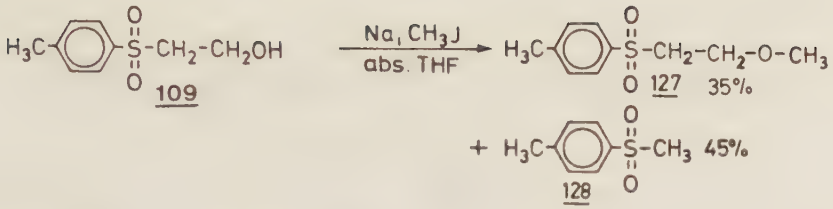
Als weitere Schutzgruppe sollte die Trimethylsilyletherfunktion eingesetzt werden. In dem besten Verfahren zur Darstellung von 126 wurde das Sulfon 109 unter Stickstoff in trockenem Ether/THF-Gemisch vorgelegt und je ein Äquivalent Trimethylchlorsilan und Pyridin nacheinander bei Raumtemperatur zugetropft. Danach wurde 3 d unter Rückfluß gekocht.

Schema 64:



Als weitere Schutzgruppe sollte die Methyletherfunktion eingesetzt werden. Der Methylether 127 konnte zunächst nicht auf direktem Wege aus dem Sulfon 109 und Methyljodid dargestellt werden. Aus der Umsetzung von 109 mit n-Butyllithium und Methyljodid in trockenem THF wurde reines Sulfon 109 zurückgewonnen. Als 109 mit Natrium und Methyljodid in trockenem THF umgesetzt wurden, entstand der Methylether 127 mit 35%, außerdem Methyl-p-tolylsulfon (128) in 45% Ausbeute.

Schema 65:



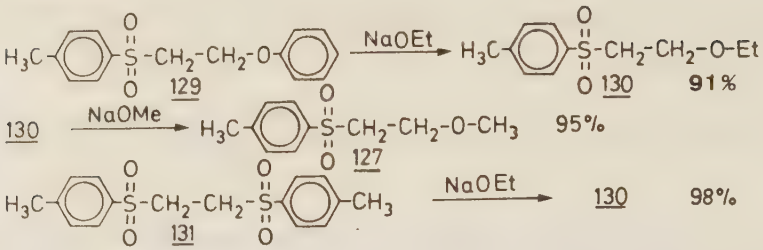
Cram und Mitarbeiter benutzten DMSO als nützliches Lösungsmittel für die Williamson-Reaktion.[107] Die Umsetzung von 109 in trockenem Ethanol/DMSO-Gemisch mit Natriumethanolat und Methyljodid führte jedoch ausschließlich zu 128.
Die Bildung von 128 könnte durch folgenden Mechanismus erklärt werden:
Es wird primär das Sulfon 127 gebildet. Dieses reagiert mit vorhandenem Jodid in einer S_N-Reaktion zu 2-Jodethyl-methylether und p-Toluolsulfinat. Das Sulfinat reagiert mit überschüssigem Methyljodid zum Methylsulfon 128. Das dabei freiwerdende Jodid verschiebt das Gleichgewicht zur Bildung von 128.

Im nächsten Versuch wurde die Umsetzung von 109 zu 127 in reinem DMSO durchgeführt.[108] Es wurde zunächst aus 109 das Lithiumsalz unter Stickstoff in trockenem THF und n-Butyllithium bei -15°C gebildet. Danach wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bei 40°C das Lösungsmittel abgezogen.
Das Lithiumsalz wurde bei -15°C in DMSO mit Methyljodid versetzt. Nach 18-stündigem Rühren bei 60°C konnte das Sulfon 127 mit 80% Ausbeute isoliert werden. Es hatte sich kein Methylsulfon 128 gebildet, das Ausgangsprodukt 109 hatte sich vollständig umgesetzt. Das Produkt 127 besaß eine goldbraune Färbung.

Als eine weitere Methode zur Darstellung von Sulfon 127 bot sich die Umetherung von 126 zu 127 an. (Schema 68)
Stirling beschreibt den Austausch von ß-Substituenten in Sulfonen. So konnte das ß-Phenoxyethyl-arylsulfon (129) in das ß-Ethoxyethyl-arylsulfon (130) und dieses in das ß-Methoxyethyl-arylsulfon (127) überführt werden.
(Schema 66)

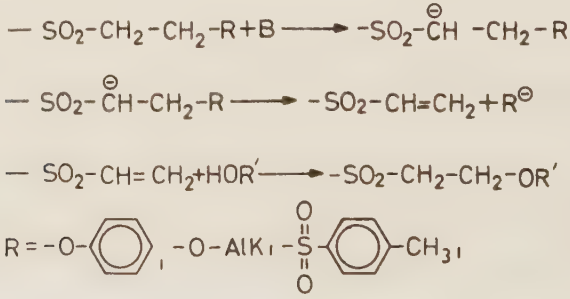
Das Disulfon (131) reagierte zum Sulfon (130).

Schema 66:



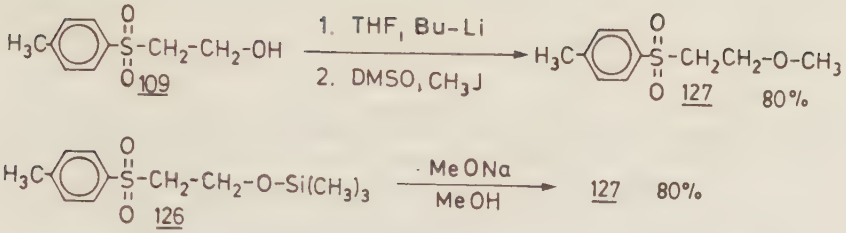
Nach Stirling sollten diese Reaktionen nicht nach einem S_N-Mechanismus, sondern eher nach einem 2-stufigen Eliminierungs-Additions-Mechanismus verlaufen. Zuerst wird die Bildung eines durch das Schwefel-d-Orbital Resonanz-stabilisiertes Anion postuliert, welches durch Abspaltung der Gruppe $R^{\ominus}$ in das Vinylsulfon übergeht. Anschließend erfolgt die bekannte Addition von Nucleophilen an Olefine, die durch angrenzende Sulfonylgruppen aktiviert sind.[109, 96] (Schema 67)

Schema 67:



Nach diesem Vorbild wurde der Trimethylsilylether 126 in den Methylether 127 überführt. Die Umsetzung erfolgte mit Natriummethanolat in Methanol. 127 konnte auch in dieser Reaktion mit 80%-iger Ausbeute isoliert werden. 127 entstand als gelbliches Öl, welches keinen Trimethylsilylether (126) mehr enthielt.

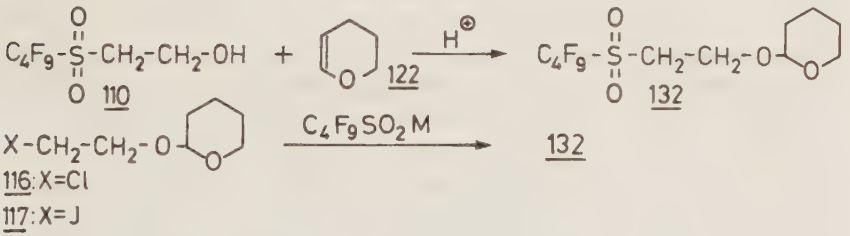
Schema 68:



4.3.2. Synthese von geschütztem 2-Hydroxyethyl-nonafluorbutylsulfon

Für die Darstellung des 2-Tetrahydropyranyl-oxyethyl-nonafluorbutylsulfons (132) wurden zwei Synthesewege erwogen: Zum einen die Umsetzung des Sulfons 110 mit Dihydropyran (122) zu 132, zum anderen die Sulfonierung des Chlorids 116 oder Jodids 117 zum Nonafluorbutylsulfon (132). Wegen der unergiebigen Synthesen von 110 war der zweite Weg interessanter.

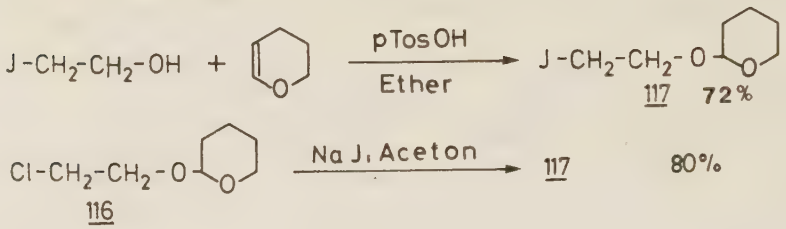
Schema 69:



117 wurde aus 2-Jodethanol und Dihydropyran (132) in trockenem Ether und p-Toluolsulfonsäure mit der Ausbeute von 72% dargestellt.
Die Umwandlung des Chlorids 116 in das Jodid 117 nach Finkelstein konnte ebenfalls realisiert werden. Bei dieser Reaktion wurde 116 in trockenem Aceton

mit Natriumjodid nach zweitägigem Kochen unter Rückfluß zu 80% in das Jodid 117 überführt.

Schema 70:



Die Umsetzung von 117 unter PTC-Bedingungen mit Natriumperfluorbutansulfinat (86) und Tetrabutylammoniumjodid durch fünfstündiges Kochen in DMSO bildete das Sulfon 132 nur zu 3%. Das Jodid 117 hatte sich größtenteils zersetzt. Der bei der Synthese von Nonafluorbutylmethylsulfon (102) bewährte Weg der Umsetzung von Nonafluorbutansulfinat (118) mit Alkylhalogeniden (Schema 58) wurde ebenfalls getestet. Nonafluorbutansulfinsäure wurde hierbei in ihr Triethylammoniumsalz (118) überführt und mit dem Chlorid 116 in HMPT sechs Stunden bei 70°C gerührt. 116 hatte sich nicht umgesetzt. Der Einsatz des Jodids 117 unter den gleichen Bedingungen führte zur Bildung des Sulfons 132 mit ca. 4% Ausbeute. Die Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage erhöhte die Ausbeute auf 16% 132. Durch Zugabe eines weiteren Äquivalents 117 in das Reaktionsgemisch nach 24-stündiger Reaktionsdauer konnte die Ausbeute an 132 auf 23% erhöht werden. Das Kapillar-Gaschromatogramm zeigte jedoch, daß das destillierte Produkt aus zwei Substanzen bestand. Diese konnten mit einer gepackten GC-Säule nicht getrennt werden. Durch GC/MS-Analyse konnte die Verbindung mit der etwas längeren Retentionszeit dem Sulfon 132 zugeordnet werden. Ihr Massenspektrum zeigte u.a. den Peak ihrer um 1 verminderten Molmasse 411, weiterhin den charakteristischen Massenpeak 85 der Tetrahydropyranylgruppe. (s. exp. Teil)
Die genaue Struktur der zweiten Verbindung konnte nicht ermittelt werden. Sie zeigte ein anderes Massenspektrum. Sie konnte ebenfalls durch den Massenpeak 219 für C_4F_9 als eine Nonafluorbutansulfonylverbindung identifiziert werden. Der Massenpeak 411 fehlte, ebenso der Massenpeak 85. Es überraschten die Peaks der Masse 394 und 395. Diese könnten auf die Abspaltung von Wasser aus einer Verbindung der gleichen

Molmasse 412 hinweisen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Gemisches zeigt u.a. eine Absorbtion bei 6,35 ppm, das IR-Spektrum eine Bande bei 1670 cm^{-1} für die Absorbtion einer C-C-Doppelbindung (s. exp. Teil). Für diese zweite Verbindung wird daher eine Struktur mit geöffnetem Tetrahydropyranylring vermutet.[121,122,123]

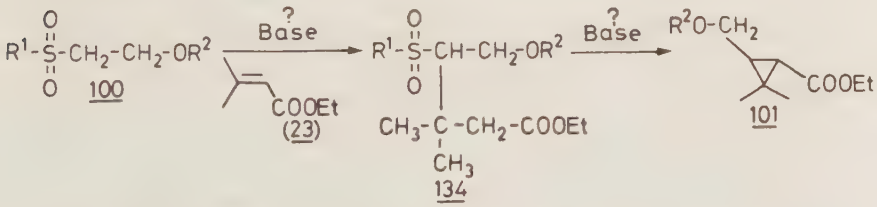
2-Hydroxyethylsulfon 110 konnte mit Dihydropyran (122) in trockenem Ether mit p-Toluolsulfonsäure in den Tetrahydropyranylether 132 überführt werden (s. Schema 69). 110 setzte sich jedoch nur zu 50% zum THP-Ether 132 um.

4.4. Versuche zur Darstellung von 3-Hydroxymethylcyclopropancarbonsäurederivaten (101)

4.4.1. Umsetzung von (geschützten) 2-Hydroxyethylarylsulfonen (100) mit ß,ß-Dimethylacrylsäureester (23)

Nachdem es gelungen war, (geschützte) 2-Hydroxyethylarylsulfone (100) zu synthetisieren, sollten sie entsprechend Schema 71 mit dem Ester 23 zum Cyclopropancarbonsäureester 101 umgesetzt werden. Die Sulfone des Typs 100 sollten in einer Michael-Reaktion an den ß,ß-Dimethylacrylsäureester (Senecioester) (23) addiert werden. Bei dieser Reaktion wurde das Additionsprodukt 134 erwartet. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen sollte es zum Ester 101 cyclisieren.

Schema 71:



Die Umsetzung von THP-Ether 123 (s. S. 44) mit dem Ester 23 und Natriumethanolat bildete weder 134 noch 101b. Natriumethanolat und Ester 23 wurden unter Stickstoff in DMF vorgelegt. Bei 0°C wurde das Sulfon 123 in DMF während 30 Minuten zugetropft und anschließend drei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Verwendung von n-Butyllithium führte zu keinem besseren Ergebnis. Bei diesem Verfahren wurde Butyllithium unter Stickstoff bei 0°C zu einer Lösung von 123 in THF zugetropft. Anschließende Zugabe des Esters 23 und zweitägiges Rühren bei Raumtemperatur bildeten kein Additionsprodukt 134. Unter gleichen Bedingungen, aber mit zwei Äquiva-

lenten Butyllithium wurde der Alkohol 108 (s. S. 40) umgesetzt. Das Dianion von 108 reagierte ebenfalls nicht zu 134. Bei diesen Reaktionen blieben die Sulfone 108 und 123 zum Teil erhalten. Neben Polymeren entstanden ca. zehn bis fünfzehn Reaktionsprodukte, welche nicht weiter untersucht wurden.

4.4.2. Grignard-Reaktionen von Arylsulfonen

Als Alternative zu den bisher verwendeten Basen sollten nun Grignard-Reagentien eingesetzt werden.

Field und McFarland setzten grignardierte Aryl-methylsulfone mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden und Ketonen, ebenfalls mit α,β-ungesättigten Aldehyden zu den entsprechenden ß-Hydroxysulfonen um.[114] Schisla addierte Alkyl-Grignard-Verbindungen Michael-analog an aktivierte Doppelbindungen unter Verwendung von Kupfer-(I)-Jodid. Als Michael-Akzeptoren verwandte er u.a. Isopropylidencyanessigsäureethylester (135) und Isopropylidenmalonsäurediethylester (136).[115]

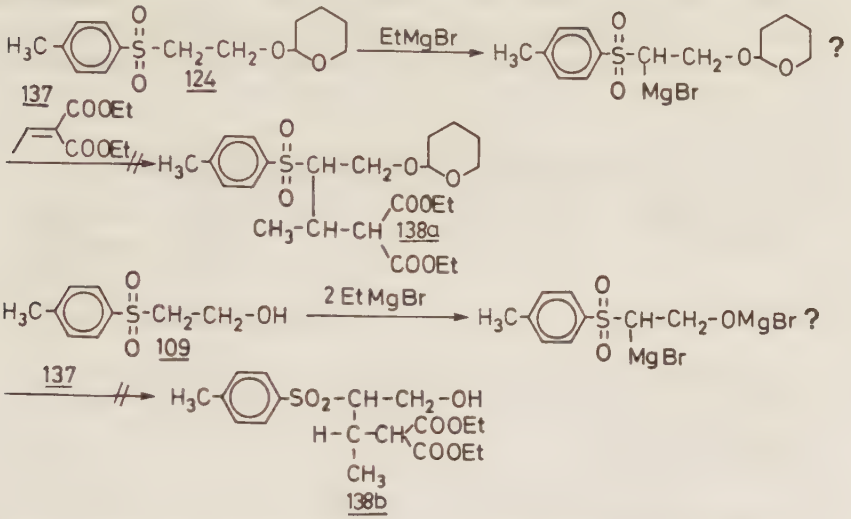
Es sollte nun untersucht werden, ob sich Arylsulfone des Typs 100 in α-Stellung grignardieren lassen, und diese mit Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Carbinolen reagieren. Weiterhin sollte geprüft werden, ob die grignardierten Sulfone in Gegenwart von Kupfer-(I)-Jodid an die C-C-Doppelbindung α,β-ungesättigter Ester addieren.

Zu einer Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Ether wurde unter Stickstoff das Sulfon 124 in trockenem Benzol bei Raumtemperatur zugetropft. Aus der Gasentwicklung konnte auf eine primäre Grignardierung von 123 in α-Stellung geschlossen werden. Es entstand eine weiße Suspension. Nach Zugabe von Benzaldehyd in Benzol löste sich die Suspension allmählich unter leichter Gelbfärbung größtenteils auf, wobei sich unter Verklumpung eine zähe Masse am Kolbenrand festsetzte, welche sich nach längerem Rühren teilweise auflöste. Das erwartete ß-Hydroxy-Carbinol hatte sich nicht gebildet. Das Sulfon 124 hatte sich teilweise zersetzt.

Die Umsetzung von 124 mit Ethylmagnesiumbromid und Ethylidenmalonsäurediethylester (137) und Kupferjodid wurde unter Schutzgas in trockenem THF durchgeführt. Der Ester 137 schien für diese inverse Grignard-Reaktion wegen seiner zwei die Doppelbindung aktivierenden Esterfunktionen und nur einer Methylgruppe in ß-Stellung erfolgversprechend. Das erwartete Additionsprodukt 138a konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

138b konnte nach der Umsetzung von 137 mit dem digrignardierten Sulfon aus 109 ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Schema 72:



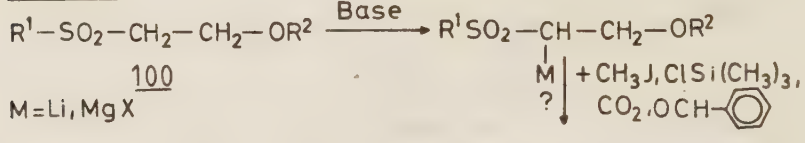
Die Variation der Schutzgruppe führte zu keinem besseren Ergebnis: Durch die Verwendung des Trimethylsilylethers 126 (s. Schema 64) konnte ebenfalls kein Additionsprodukt vom Typ 138 dargestellt werden.

4.4.3. α-Alkylierung von Arylsulfonen

Nachdem die Umsetzung von Sulfonen der Struktur 100 mit α,β-ungesättigten Estern zu Produkten der Struktur 134 bzw. 101 gescheitert war, sollte untersucht werden, ob die Sulfone des Typs 100 wenigstens eine hinreichende Reaktivität für eine Alkylierung in α-Stellung besitzen.
Die Alkylierung von Arylalkylsulfonen in α-Position ist im Prinzip eine bekannte Reaktion[89,90] und wurde in dieser Arbeit bereits erwähnt. Nach bisherigen Ergebnissen der Umsetzung der Sulfone 100 mit Basen oder Grignard-Verbindungen mußte zunächst untersucht werden, ob sich Sulfone der Struktur 100 überhaupt in hinreichend stabilisierte α-Sulfonyl-Carbanionen oder -Grignard-Verbindungen umwandeln lassen, welche z.B. durch reaktive Alkylierungsmittel abgefangen werden sollten. Sulfone vom Typ 97 eliminieren unter basischen Bedingungen zu Vinylsulfonen der Struktur 99 (s. Schema 50). Alkylsulfone des Typs 100 können, wie in dieser Arbeit bereits gezeigt wurde, umgesetzt werden (Schema 66,68). Stirling schlug, wie schon erwähnt, für diese Reaktion einen Eliminierungs-Additions-Mechanismus vor (Schema 67).

Es war die Aufgabe der nächsten Versuchsreihe, die α-Carbanionen der Sulfone 100 durch günstige Reaktionsbedingungen soweit zu stabilisieren, daß sie mit geeigneten Reaktanden zu α-funktionalisierten Produkten 139 entsprechend Schema 73 abreagieren, bevor sie zu Arylvinylsulfon eliminieren und in seine Folgeprodukte oder Polymerisat weiterreagieren. Nach dem Erfolg bei diesen Reaktionen sollten Sulfone des Typs 100 mit α,ß-ungesättigten Estern umgesetzt werden.

Schema 73:

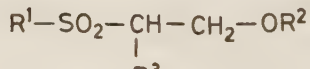


139a: $R^3 = -CH_3$

139b: $R^3 = -Si(CH_3)_3$

139c: $R^3 = -COOH$

139d: $R^3 = -CH(OH)-C_6H_5$



139

Die Sulfone 123 und 124 (s. S. 43) wurden mit Butyllithium, Methyllithium und LDA in trockenem Ether, THF, und DME deprotoniert und mit Methyljodid umgesetzt. Die Reaktionstemperatur wurde von -78°C bis Raumtemperatur variiert. α-methylierte Sulfone 139a konnten nicht nachgewiesen werden. Die Umsetzung von 124 mit Trimethylchlorsilan führte nicht zu 139b, weder nach Behandlung von 124 mit Butyllithium noch mit Ethylmagnesiumbromid. Nach der Umsetzung von grignardiertem Sulfon 124 mit Kohlendioxid und auch mit Benzaldehyd wurden die Produkte 139c und 139d nicht nachgewiesen.

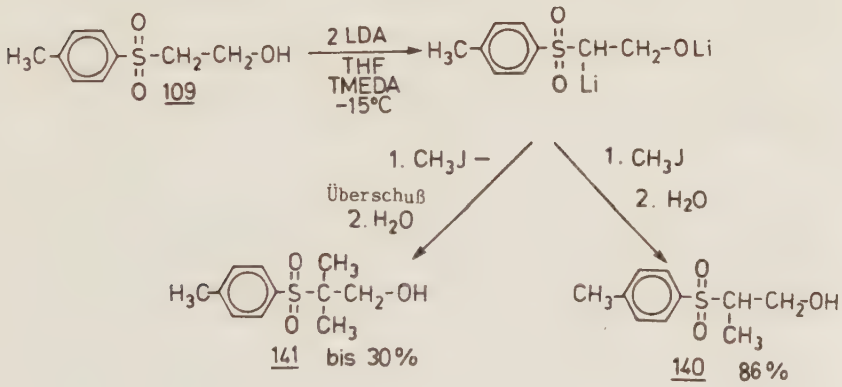
Der Trimethylsilylether 126 und der Methylether 127 wurden bei -78°C in trockenem THF mit LDA deprotoniert und mit Methyljodid umgesetzt. Es entstand in beiden Fällen polymeres Arylvinylsulfon. Im Protonenspektrum fehlten die Signale der Schutzgruppen bei 0 ppm bzw 3,25 ppm. Ein Duplett in beiden Fällen bei 1,3 ppm deutet jedoch auf eine (teilweise) Methylierung in α-Position hin.

Eine Etherfunktion in ß-Position der Arylsulfone der Struktur 100 verhin-

dert durch ihre Eliminierung die Alkylierung in α-Position. Bei den Dilithiumsalzen der ß-Hydroxysulfone 108 und 109 war keine Eliminierung zu erwarten. Reaktionen von Dilithiumsalzen wurden schon früher untersucht.[116] Tanaka berichtet von der Umsetzung der Dilithiumsalze des Sulfons 108 mit Aldehyden und höheren Alkylhalogeniden. 108 konnte auf diese Weise in THF/TMEDA mit guten bis sehr guten Ausbeuten in α-Position alkyliert werden. Die Anwesenheit von TMEDA zur Stabilisierung der Anionen war unumgänglich.[117]

Nach Tanakas Vorbild wurde Sulfon 109 über sein Dilithiumsalz in α-Stellung methyliert. Sulfon 140 wurde mit 86% Ausbeute erhalten. Die Verwendung eines Überschusses an Methyljodid führte zum dimethylierten Sulfon 141.

Schema 74:



Die Übertragung dieses Ergebnisses auf die Umsetzung von 109 mit α,ß-ungesättigten Estern war jedoch nicht möglich. Es konnten weder Additionsprodukte der Struktur 134 (s. Schema 71) noch Cyclopropanderivate des Typs 101a nachgewiesen werden. Die eingesetzten Ester 23 und 177 dimerisierten z.T. bei der Umsetzung mit dem Dilithiumsalz von 109 unter Abspaltung von Ethanol.[177]

4.4.4. Reaktionen des 2-Hydroxyethyl-nonaflons (110) und des 2-Tetrahydropyranyloxyethyl-nonaflons (132)

Die starke elektronenziehende Wirkung einer Trifluormethylsulfonylgruppe basiert nicht nur auf dem induktiven Effekt, sondern, wie Bordwell fand, auch auf einer ausgeprägten Konjugationsfähigkeit. Diese wird mit einer verbesserten Überlappung der 3d-Orbitale des S-Atoms mit den 2p-Orbitalen der O-Atome erklärt. Der elektronenziehende CF_3-Rest verursacht ein Schrumpfen der 3d-Orbitale des S-Atoms, wodurch die verbesserte Überlappung zustande kommt. Die Konjugationsfähigkeit der Triflylgruppe ist z.B. wesentlich größer als die der Benzolsulfonyl-Gruppe.[118,119)]
Es ist anzunehmen, daß diese Effekte bei der Nonafluorbutylsulfonylgruppe noch deutlicher ausgeprägt sind.
Es ist zu erwarten, daß die α-Sulfonylcarbanionen der Nonaflone 110 und 132 durch die Nonafluorbutylsulfonylgruppe in besonderem Maße stabilisiert sind. Die Tendenz der Eliminierung von 132 zu Vinylnonaflylsulfon sollte herabgesetzt werden. So zeigte Laping[85)], daß sich Vinylnonaflon nicht aus 2-Hydroxyethyl-nonaflon (110) durch Wasserabspaltung darstellen läßt.

Für die Umsetzung der Nonaflone 110 und 132 mit Methyljodid, Trimethylchlorsilan und α,ß-ungesättigten Estern wurden im wesentlichen die gleichen Verfahren ausprobiert wie bei der Umsetzung der Sulfone 108, 109 , 123, 124, 126 und 127. Eine Alkylierung oder Silylierung in α-Position konnte jedoch ebensowenig beobachtet werden wie die Bildung von Produkten der Stuktur 134 bzw. 101. Der Einsatz der in hohem Maße Anionen stabilisierenden Nonafluorbutylsulfonylfunktion in den Verbindungen 110 und 132 konnte nicht die Bildung von Polymeren und anderen Nebenprodukten verhindern.

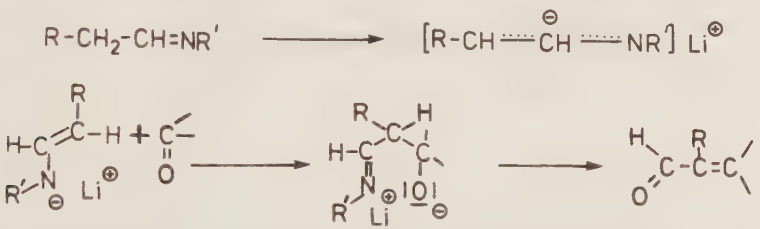
5. Synthese des Caronaldehyds (30) über N,N-Dimethylhydrazone

Nachdem festgestellt wurde, daß sich Caronaldehyd (30) nicht durch Umsetzung von Sulfonen der Struktur 100 (Schema 55) mit α,ß-ungesättigten Estern darstellen läßt, sollte die Struktur der Sulfone 100 insofern variiert werden, daß keine Eliminierung zu Vinylsulfonen mehr stattfinden kann. Durch formalen Austausch der Hydroxyfunktion oder Etherfunktion in den Sulfonen 100 gegen eine Hydrazonofunktion erhält man Sulfone der Struktur 156 (s. Schema 40). Von der Hydrazongruppe in 156 war eine zusätzliche Stabilisierung des α-Sulfonylcarbanions von 156 zu erwarten.[121)] Die Umsetzung von Hydrazonen 156 mit α,ß-ungesättigten Estern entsprechend Schema 40 war erfolgversprechend.

5.1. Umsetzung von N,N-Dimethylhydrazonen mit Elektrophilen

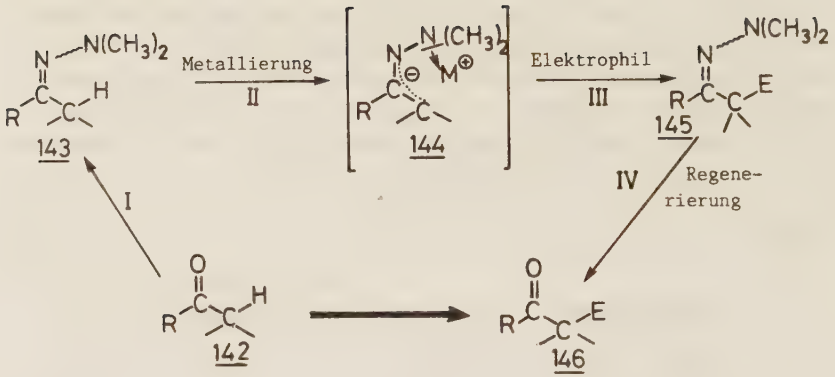
Die Umsetzung der Lithiumsalze von Schiff'schen Basen mit Carbonylverbindungen ist seit längerem bekannt. Die Carbonylaktivität eines Aldehyds kann durch Überführung in eine Schiff'sche Base vermindert und aus dieser, z.B. mit Lithiumdiisopropylamid, das Anion gebildet werden (s. Schema 75). Die Selbstaddition des Anions ist gering. Die Umsetzung mit der Carbonylgruppe von anderen Aldehyden oder Ketonen führt zu N-analogen Aldolen, die durch Wasserdampfdestillation in Gegenwart von Oxalsäure in die α,ß-ungesättigten Aldehyde überführt werden können.[122)]

Schema 75:



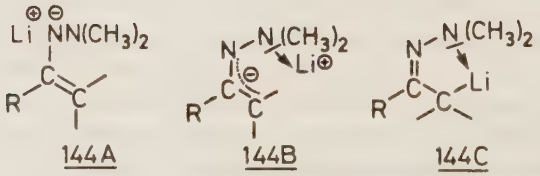
Corey und Enders [120)] berichten über regio- und stereoselektive Alkylierung der Dimethylhydrazone von Carbonylverbindungen. Dimethylhydrazone von enolisierbaren Aldehyden und Ketonen können mit n-Butyllithium oder LDA in Tetrahydrofuran quantitativ in α-Stellung metalliert werden. Die so erhaltenen Lithiumderivate 144 sind hochreaktive Kohlenstoffnucleophile. Ihre Verwendung als Enolatäquivalente wurde über die Sequenz Carbonylverbindung, Dimethylhydrazonderivat 143, Metallierung zu 144, Reaktion mit Alkylhalogeniden zu 145 und Spaltung zu α-substituierten Carbonylverbindungen 146 an einer Reihe von Beispielen getestet. Die Alkylierungen erfolgten, von Spezialfällen abgesehen, regiospezifisch am weniger substituierten Kohlenstoffatom. Cyclohexanonderivate wurden stereoselektiv axial alkyliert, was zur Darstellung von trans-disubstituierten Cyclohexanonen ausgenutzt wurde. Weiterhin werden Methoden zur quantitativen Spaltung von N,N-Dimethylhydrazonen beschrieben.

Schema 76:



Die wichtige Frage nach der Struktur der lithiierten Dimethylhydrazone 144 läßt sich derzeit noch nicht exakt beantworten. Die angegebenen Formeln besitzen daher hypothetischen Charakter. Als diskutable Strukturformeln zur Beschreibung der Lithiumverbindungen werden das Lithium-enhydrazinat (144A), das 1-Azaallyl-Anion/Lithium-Kation-Ionenpaar,(144B), und das α-Lithiohydrazon (144C) genannt.

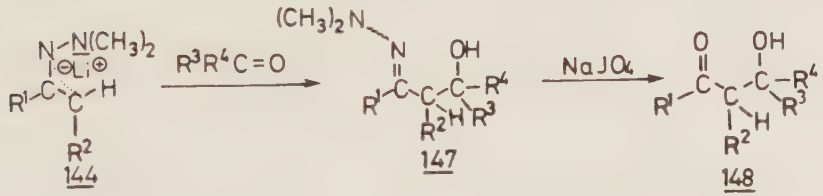
Schema 77:



Basierend auf photoelektron-spektroskopischen und UV-spektroskopischen Untersuchungen von N,N-Dialkylhydrazonen und ^{1}H- ebenso wie ^{13}C-NMR-spektroskopischen Messungen an lithiierten Hydrazonen, als auch auf zahlreichen Abfangexperimenten und Variationen der Reaktionsparameter wird von Enders die Struktur 144B postuliert.[121)]

Wie weiterhin gezeigt wurde,[123] reagierten α-lithiierte Dimethylhydrazone mit Aldehyden und Ketonen unter 1,2-Addition in hohen Ausbeuten zu den ß-Hydroxy-DMH-Derivaten. Oxidative Hydrolyse mit Natriumperjodat liefert die Aldol-Addukte 148.[123]

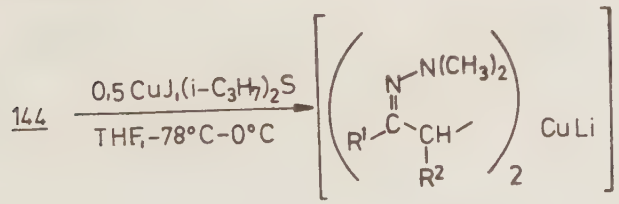
Schema 78:



144 → (R³R⁴C=O) → 147 → (NaJO₄) → 148

Darüber hinaus postulierten Corey und Enders[123] die entsprechenden Lithiumdiorganocuprate (I) (149) von DMH-Derivaten. Diese ließen sich im Gegensatz zu den Lithiumderivaten, konjugiert an α,ß-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen addieren. Versetzt man die THF-Suspension der Lithium-Verbindungen 144 mit einer Lösung von Kupfer-(I)-jodid in Diisopropylsulfid/THF bei -78°C und erwärmt allmählich auf 0°C, so entstehen klare, goldgelbe Lösungen, in denen wahrscheinlich die Homocuprate 149 vorliegen.

Schema 79:



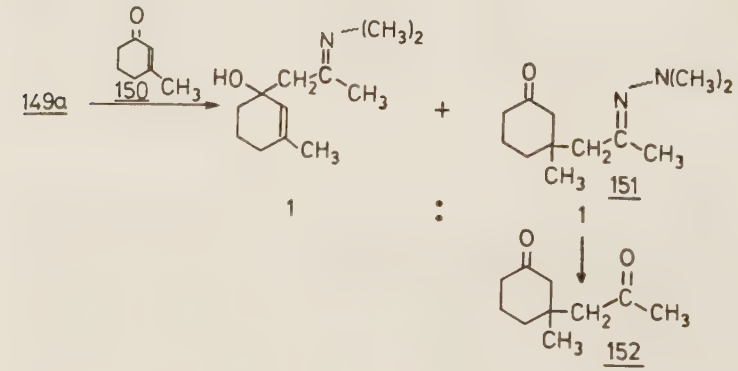
144 → (0,5 CuJ, (i-C₃H₇)₂S; THF, -78°C–0°C) → [(R¹-C(=N-N(CH₃)₂)-CH(R²))₂ CuLi]

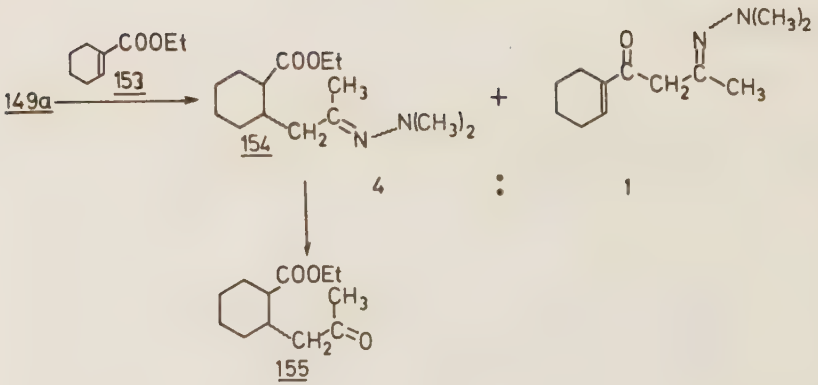
	R^1	R^2
a	CH_3	H
b	H	H

149

Die Homocuprate 149 konnten Michael-analog an α,ß-ungesättigte Ketone und Ester addiert werden, und somit konnten diese Umsetzungen als Vorbild für Caronaldehydsynthesen entsprechend Schema 81 dienen. Besonders interessant hinsichtlich einer Anwendung dieses Verfahrens auf Caronaldehydsynthesen waren die Umsetzungen von 149a (s. Schema 79) mit dem Keton 150 zu 152 und mit dem Ester 153 zu dem Ester 155 (Schema 83). Bei Reihenversuchen zur Optimierung der beschriebenen Michael-Addition wurde festgestellt, daß das 1,2/1,4-Addukt-Verhältnis stark von Temperatur, Reaktionszeit sowie Qualität des verwendeten Kupfer-(I)-jodids abhängt.[123)]

Schema 80:

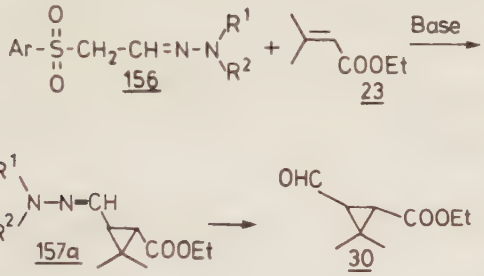




5.2. Darstellung von Arylsulfonyl-acetaldehydhydrazonen (156)

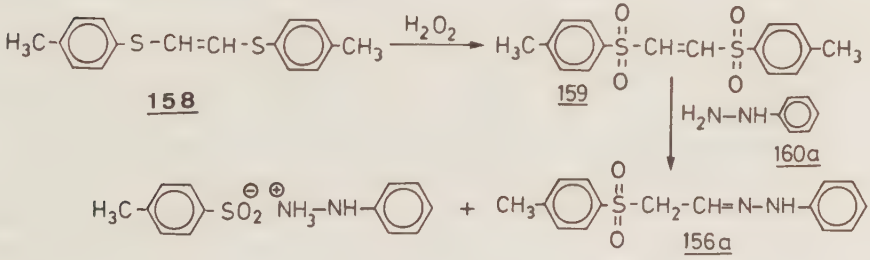
Die Umsetzungen von Arylsulfonyl-acetaldehydhydrazonen (156) mit aktivierten Olefinen, z.B. Senecioester (23), zu Hydrazonoformyl-cyclopropanderivaten 157a und anschließende Hydrolyse zu Caronaldehyd (30) entsprechend Schema 81 erschien als ein elegantes Verfahren den bisher unbekannten Caronaldehyd-synthesen durchaus ebenbürtig.

Schema 81:



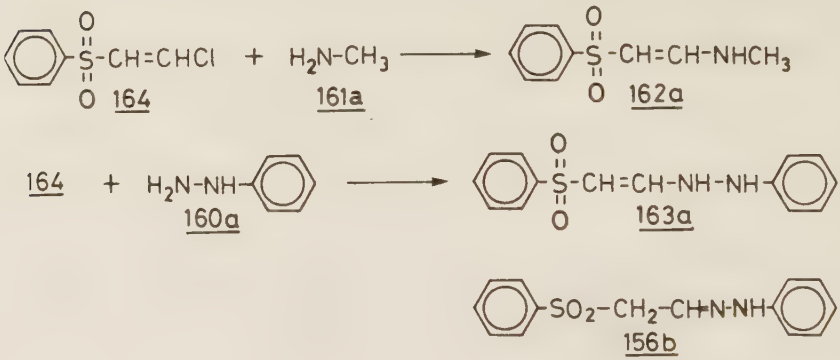
Arylsulfonylacetaldehydhydrazone (156) waren jedoch bis auf zwei Ausnahmen unbekannt, ihre Reaktivität wenig untersucht.[124,125)]
Fromm und Siebert oxidierten Di-p-tolyl-dithioethylen 158 mit Wasserstoffperoxid zum Di-p-tolylsulfonylethylen 159. Nach Umsetzung von 159 mit Phenylhydrazin (160a) erhielten sie das Phenylhydrazon 156a.[124)]

Schema 82:



Montanari beschreibt die Umsetzung von 1-Chlor-2-phenylsulfonylethylen (164) mit Methylamin (161a) und mit Phenylhydrazin (160a). Er isolierte, wie er behauptet, das Enamin 162a und das Enhydrazin 163a.[125]

Schema 83:

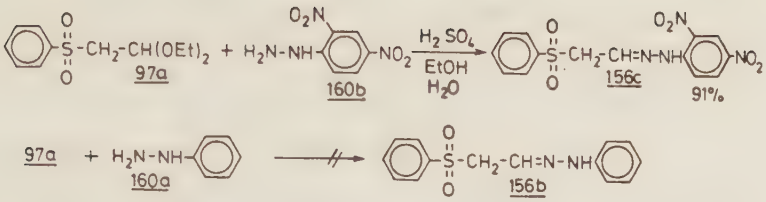


Die Struktur von 162a konnte durch Untersuchung in dieser Arbeit bestätigt werden, die Struktur von 163a muß aufgrund der Ergebnisse von Fromm und Siebert[124] und aufgrund von Kernresonanzuntersuchungen an 156a, welches eindeutig als Hydrazon vorliegt, angezweifelt und stattdessen ebenfalls die tautomere Hydrazonstruktur 156b vermutet werden.

Beide beschriebenen Methoden zur Darstellung von Hydrazonen der Struktur 156 scheinen für eine Produktion in technischem Maßstab ungeeignet. Es wurde daher nach neuen Wegen gesucht.

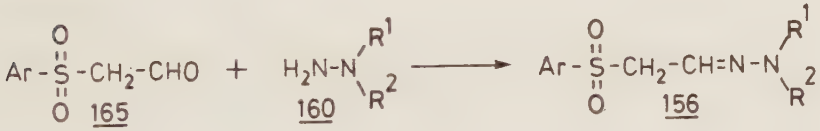
Phenylsulfonylacetaldehyddiethylacetal (97a) ist aus Chloracetaldehyddiethylacetal und Natriumbenzolsulfinat leicht darzustellen.[83] 97a konnte mit 2,4 Dinitrophenylhydrazin (160b) in Ethanol und 40%-iger Schwefelsäure zum 2,4-Dinitrophenylhydrazon 156c umgesetzt werden. Acetalspaltung und Hydrazonbildung konnten so in einer Reaktionsstufe durchgeführt werden. 156c fiel als dunkelgelbes Pulver in der Reaktionslösung aus. Die Schwerlöslichkeit von 156c ist vermutlich der Grund für den Ablauf dieser Reaktion. Die direkte Umsetzung von 97a mit Phenylhydrazin (160a) zu dem Phenylhydrazon 156b konnte nicht realisiert werden. (s. Schema 84)

Schema 84:



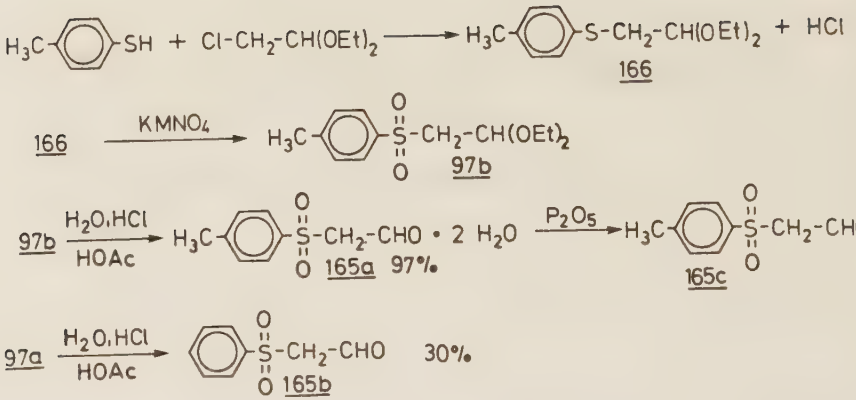
Nach der zweiten Methode sollte Arylsulfonylacetaldehyd (165) mit Hydrazin 160 zum Hydrazon 156 umgesetzt werden.

Schema 85:



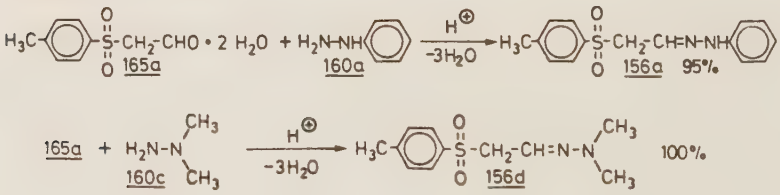
Arndt und Martius beschreiben die Acetalspaltung von p-Tolylsulfonylacetaldehyddiethylacetal (97b) (s. Schema 86). Sie erhielten das Dihydrat 165a. Wasserabspaltung im Vakuum über Phosphorpentoxid lieferte den wasserfreien Aldehyd 165c. 97b stellten sie durch Umsetzung von p-Thiokresol mit Chloracetaldehyddiethylacetal zu dem Sulfid 166 und anschließende Oxidation mit Kaliumpermanganat dar.[126] Nach dem Verfahren von Arndt und Martius konnte auch der Aldehyd 165b dargestellt werden.

Schema 86:



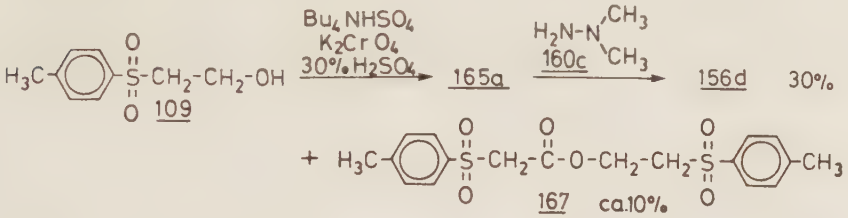
Die Säure-katalysierte Umsetzung von 165a mit Phenylhydrazin 160a und mit N,N-Dimethylhydrazin 160c in Methylenchlorid am Wasserabscheider lieferte das Phenylhydrazon 156a und das N,N-Dimethylhydrazon 156d in hervorragender Ausbeute.

Schema 87:



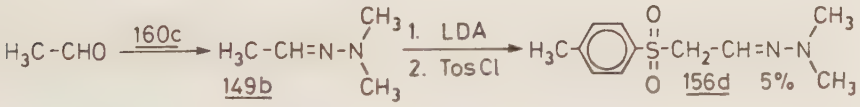
Hydrazon 156d konnte auch durch Oxidation des Alkohols 109 zum Aldehyd und anschließende Umsetzung mit N,N-Dimethylhydrazin (160c) gewonnen werden. 109 wurde über Phasentransferkatalyse mit Bu_4NHSO_4 durch K_2CrO_4 zu 165a oxidiert.[128] Bei dieser Reaktion entstand das Disulfon 167 als Nebenprodukt mit ca. 10% Ausbeute. Andere Verfahren zur Oxidation von 109, z.B. die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid[127], erwiesen sich als unbrauchbar.

Schema 88:



Schließlich konnte auch das Hydrazon 156d aus Acetaldehyddimethylhydrazon (149b) und Tosylchlorid entsprechend Schema 89 dargestellt werden.[120,129]

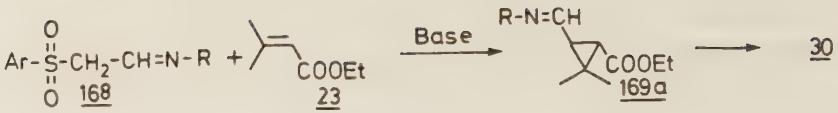
Schema 89:



5.3. Variation an der Struktur der Verbindung 156

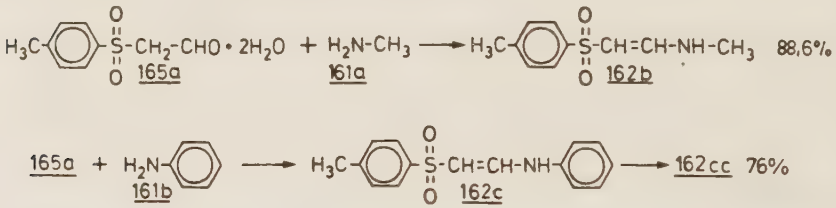
Die Verwendung der z.T. hochgiftigen Hydrazine 160 für die Darstellung der Hydrazone 156 ist ein Nachteil bei der geplanten Synthese von Caronaldehyd (30) (s. Schema 81). Über die Darstellung der Schiff'schen Basen 168 und ihre Umsetzung mit dem Ester 23 zu Iminen der Struktur 169a sollte Caronaldehyd (30) ebenfalls zugänglich sein.

Schema 90:



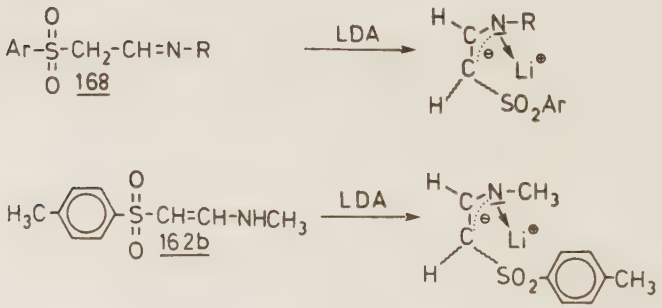
Bei der Umsetzung des Dihydrates 165a mit Methylamin (161a) entstand das Enamin 162b, (vergl. 162a, Schema 83). Die Umsetzung von 165a mit Anilin (161b) führte zu Kondensationsprodukten (162cc) von 162c. Nach den FD-Spektren überwiegt dabei ein Kondensationsprodukt von 2 Molekülen 162c unter Abspaltung von Anilin.

Schema 91:



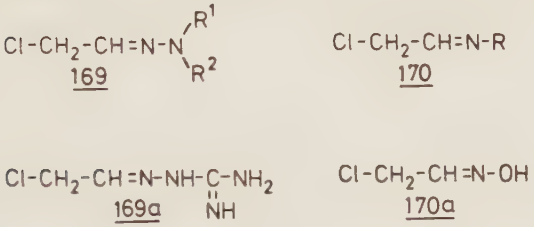
Imine der Struktur 168 wurden nicht synthetisiert, das tautomere Enamin 162b sollte jedoch erwartungsgemäß ein Lithiumsalz der gleichen Struktur bilden wie die postulierten Imine 168.

Schema 92:



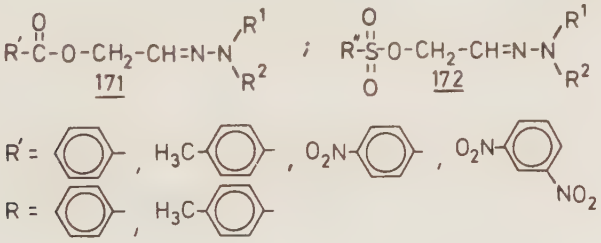
Der Ersatz der Arylfunktion durch die Abgangsgruppe Chlorid in den Verbindungen 156 und 168 würde zu den hypothetisch ebenfalls für die Caronaldehydsynthese nützlichen Verbindungen 169 und 170 führen. Verbindungen des Typs 169 sind aber sehr instabil bzw. gar nicht darstellbar. In der Literatur sind lediglich die für die beabsichtigte Synthese unbrauchbaren Verbindungen 169a und 170a beschrieben.[130)]

Schema 93:



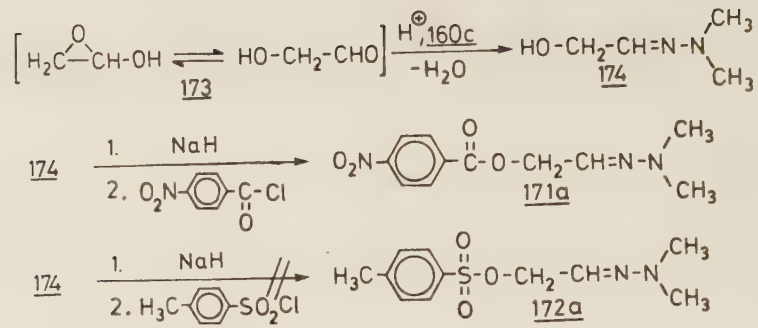
Die Ester der Struktur 171 und die Sulfonate der Struktur 172 sollten hypothetisch für die geplante Synthese des Caronaldehyds ebenfalls brauchbar sein.

Schema 94:



Für die Darstellung von 171 bzw. 172 wurde Glykolaldehyd (173) mit N,N-Dimethylhydrazin (160c) zu dem mäßig stabilen Hydrazon 174 (Neigung zur Osazonbildung) umgesetzt. Aus 174 konnte das zwar wenig stabile 4-Nitrobenzoat 171a dargestellt werden. Die Synthese des Tosylats 172a war jedoch nicht möglich.

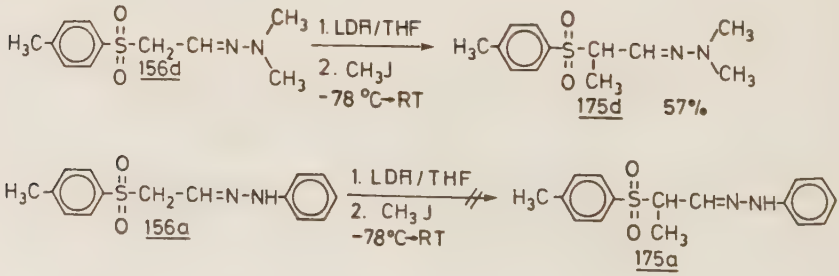
Schema 95:



5.4. Michael-Additionen von Hydrazonen der Struktur 156 und Enaminen der Struktur 162 an aktivierte Doppelbindungen

Nach der Methode von Corey und Enders[120] konnte das Dimethylhydrazon 156d in α-Position methyliert werden. Die Methylierung des Phenylhydrazons 156a gelang jedoch nicht. 156a zersetzte sich bei dieser Reaktion.

Schema 96:



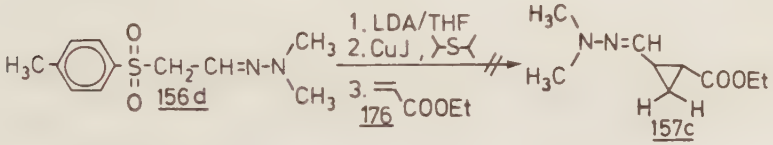
Nachdem das Lithiumsalz von 156d hinreichende Stabilität und Reaktivität bei seiner Methylierung zu 175d bewiesen hatte, sollte es in das Homocuprat des Strukturtyps 149 (Schema 79) überführt und anschließend mit Acrylester (176) und Crotonester (177) umgesetzt werden.[123]

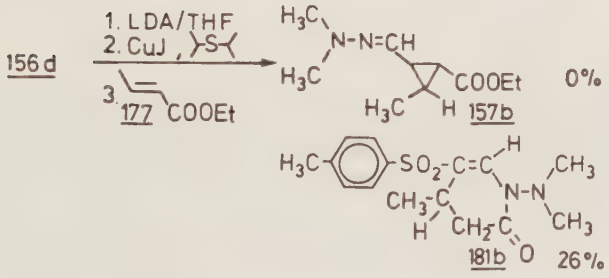
Cyclopropanderivate der Struktur 157 konnten nicht nachgewiesen werden, jedoch bildeten 156d und Crotonester (177) u.a. das Sulfon 181b. Die Struktur von 181b (s. Schema 97) wurde aufgrund von ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR-, IR- und MS-Daten nachgewiesen. (s. exp. Teil)

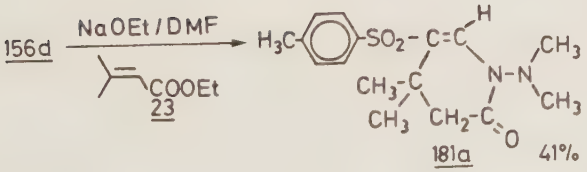
156d reagierte mit Natriumethanolat und Senecioester (23) in DMF zu dem Sulfon 181a (s. Schema 97). Die Struktur von 181a wurde ebenfalls aufgrund von ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR-, IR- und MS-Daten nachgewiesen.

156d konnte in DMF mit Natriumethanolat, Crotonester (177) und Kupfer-(I)-jodid ebenfalls zu 181b umgesetzt werden. Auch bei dieser Reaktion entstand kein 157b.

Schema 97:

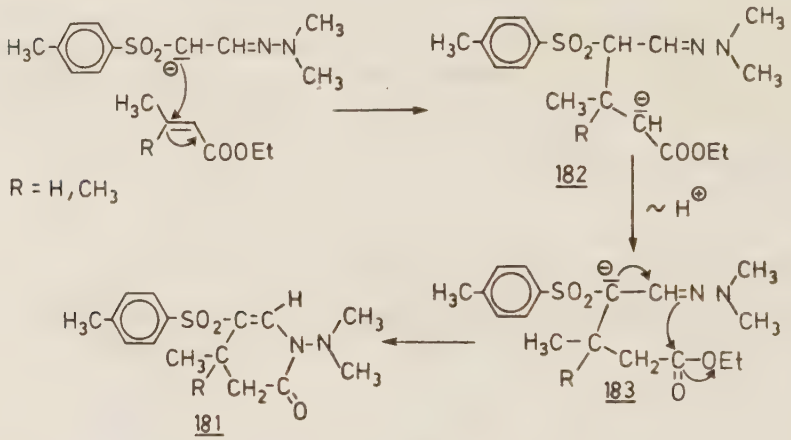






Wie kann die Bildung von 181a und 161b erklärt werden? Das Anion von 156d addiert an die Doppelbindung des Esters 177 bzw. 23. In dem primär entstandenen Additionsprodukt 182 findet ein Protonenaustausch unter Bildung des stabileren Anions 183 statt. 183 cyclisiert unter Abspaltung von Ethanolat zu 181.

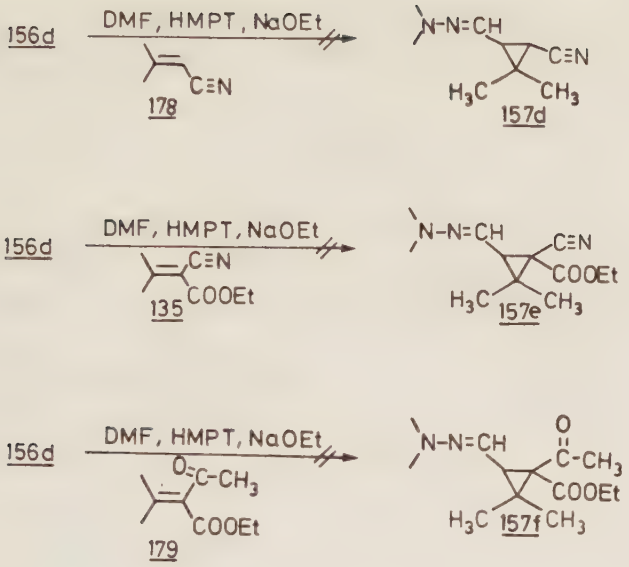
Schema 98:



Ringschluß zu Cyclopropanderivaten der Struktur 157 sind nur bei den Anionen 182 unter Abspaltung des Sulfinatanions aber nicht bei 183 möglich. Um das Anion 182 besser zu stabilisieren, müssen für die Umsetzung Ester mit stärker elektronenziehenden Substituenten als Michael-Akzeptoren eingesetzt werden. Wie diese ersten Versuche zeigten, ist die Verwendung von Kupfersalzen nicht unbedingt erforderlich, um 1,4-Addition zu erreichen.

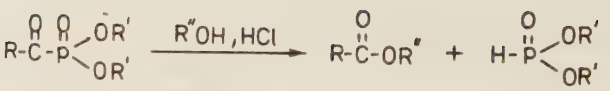
Bei der Umsetzung von 156d mit Nitril 178, Cyanessigester 135 und Ketoester 179 entsprechend Schema 99 konnten die Cyclopropanderivate 157d, 157e und 157f nicht nachgewiesen werden. Der Cyanessigester 135 reagierte überhaupt nicht, das Nitril 178 und der Ketoester 179 dimerisierten.[71)]

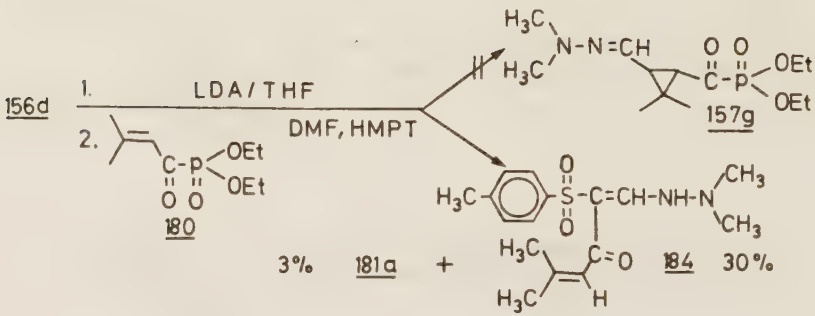
Schema 99:



Wegen der Möglichkeit der eleganten Umesterung von Ketophosphonestern in Gegenwart von trockenem Halogenwasserstoff und wegen der starken Aktivierung seiner Doppelbindung war der Ketophosphonester 180 als Reaktionspartnern von 156d besonders interessant.[131] Das Cyclopropanderivat 157g konnte jedoch ebenfalls nicht isoliert werden. Der Ketophosphonester 180 wurde von 156d an seiner Ketofunktion unter Bildung von 184 angegriffen. Als Nebenprodukt entstand 181a (s. Schema 97) in ca. 3% Ausbeute.

Schema 100:



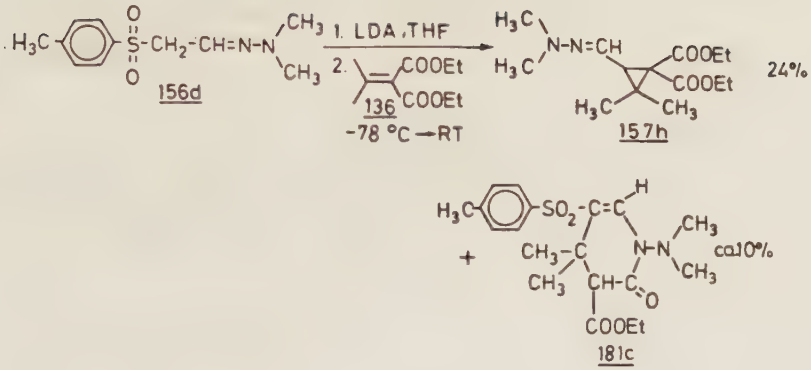


Nach der Umsetzung des Hydrazons 156d mit Isopropylidenmalonsäurediethylester (136) in THF unter Einsatz von LDA als Base konnte erstmalig das Cyclopropanderivat 157h nachgewiesen werden. Es entstand in 24% Ausbeute. Seine Strukturzuordnung erfolgte mittels ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR-, IR- und MS-Daten (s. exp. Teil).

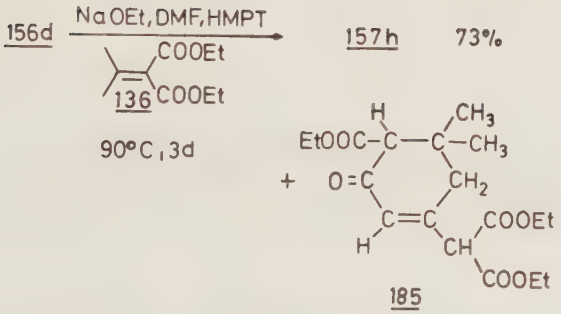
Ein Singulett bei 7,5 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes deutet auf die Bildung des Nebenproduktes 181c in einer Ausbeute von ca. 10% hin.

Die Ausbeute an N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester 157h konnte durch Einsatz von 136 im Überschuß, und unter Verwendung von DMF und HMPT[132)] als Lösungsmittel und Natriumethanolat als Base auf 73% erhöht werden. Die Reaktionstemperatur lag bei 90°C. Unter diesen Bedingungen entstand das Nebenprodukt 185 durch Kondensation von zwei Estermolekülen 136 mit variierenden Ausbeuten.[96)] Die Strukturaufklärung von 185 erfolgte durch ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR-, IR- und MS-Daten. (s. exp. Teil)

Schema 101:



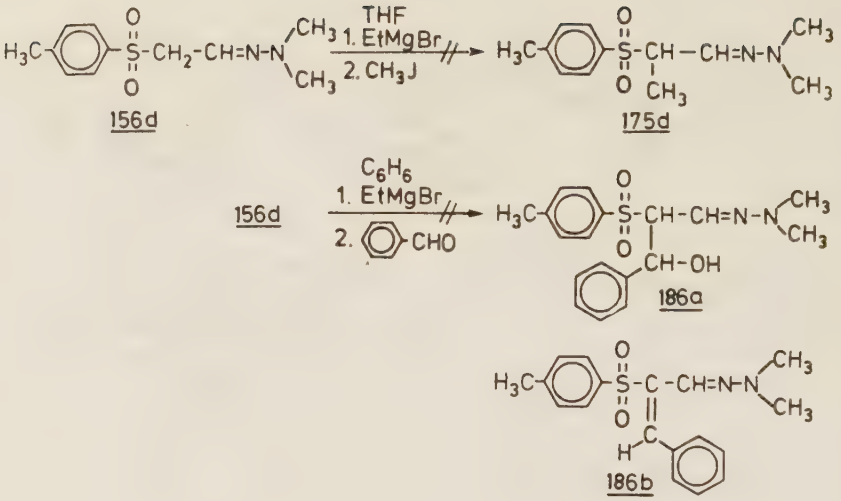
156d 157h 181c



156d 136 157h 185

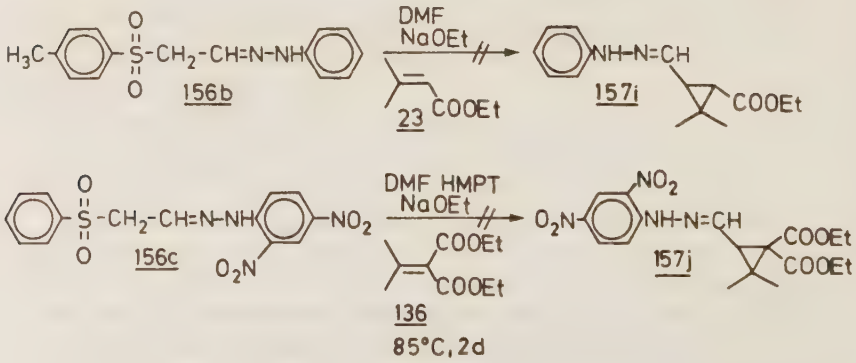
Sulfon 156d konnte nicht über seine Grignard-Verbindungen in α-Stellung methyliert, und auch nicht mit Benzaldehyd zu 186a oder 186b umgesetzt werden, sodaß sich weitere Umsetzungen mit α,ß-ungesättigten Estern erübrigten.[36,133)]

Schema 102:



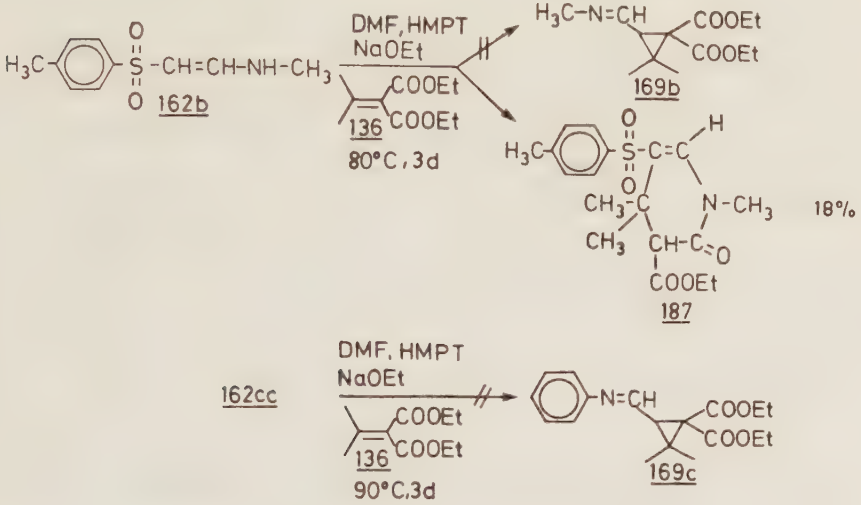
Das Phenylhydrazon 156b und das 2,4-Dinitrophenylhydrazon 156c konnten mit dem Ester 23 bzw. dem Diester 136 nicht zu den Cyclopropanderivaten 157i bzw. 157j umgesetzt werden. 156b zersetzte sich bei der Reaktion, 156c wurde quantitativ zurückgewonnen.

Schema 103:



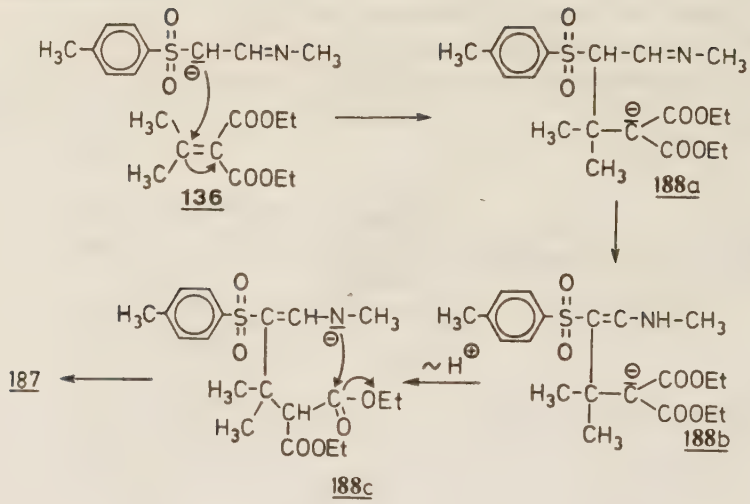
Das Enamin 162b bildete mit dem Diester 136 nicht das Cyclopropanderivat 169b, sondern das Lactam 187. Die Struktur von 187 wurde aufgrund von ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR- und IR-Daten nachgewiesen (s. exp. Teil).
162cc ließ sich erwartungsgemäß mit 136 nicht zu 169c umsetzen.

Schema 104 :



Der zur Bildung von 187 vorgeschlagene Mechanismus (s. Schema 105) ist dem zur Bildung von 181 (s. Schema 98) sehr ähnlich: Das Anion von 162b greift nucleophil an der Doppelbindung von 136 unter Bildung des Primärproduktes 188a an. 188a tautomerisiert zum stabileren 188b, welches mit dem acideren Aminproton das α-Carbonyl-Kohlenstoffatom in 188b zu 188c protoniert. 188c cyclisiert unter Abspaltung von Ethanolat zu Lactam 187.

Schema 105:



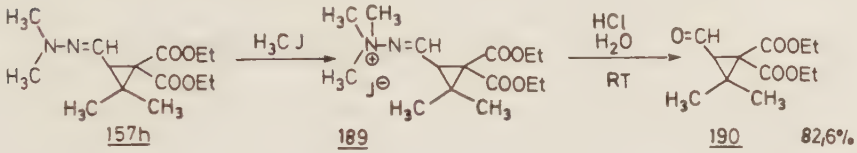
5.5. Hydrazonspaltung des 3-N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethyl-cyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylesters (157h)

Zur Darstellung des Aldehyds 190 (s. Schema 106) sollte zunächst die Hydrazonspaltung an 157h durchgeführt werden.
In den letzten Jahren sind eine ganze Reihe von Methoden zur Spaltung von Phenylhydrazonen beschrieben worden. Als Beispiele seien Girard-Reagenzien oder Titantrichlorid genannt.[134,135] Mit Kupfer-II-acetat oder Kupfer-II-chlorid lassen sich auch N,N-Dimethylhydrazone mit guten bis sehr guten Ausbeuten in die entsprechenden Aldehyde oder Ketone überführen.[136] Corey und Enders [120] konnten N,N-Dimethylhydrazone entweder oxidativ mit Natriumperjodat oder Perjodsäure oder die Methojodide der Hydrazone hydrolytisch in wässrigem Medium mit guten Ausbeuten spalten. Dimethylhydrazone von Aldehyden wurden von ihnen immer im sauren, Hydrazone von Ketonen immer im schwach alkalischen Medium gespalten. Die beschriebenen Methoden wurden auch für die Hydrazonspaltung von 157h getestet.

Das Hydrazon 157h wird mehrere Stunden mit einem Überschuß an Methyljodid unter Rückfluß gekocht, überschüssiges Methyljodid im Vakuum abdestilliert und das zäh-viskose bis feste Quartärsalz 189 in verdünnter Salzsäure auf-

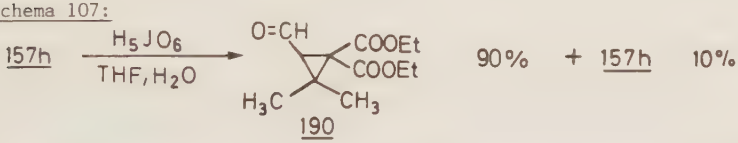
gelöst. Nach Zugabe von Ether/Petrolether sammelt sich der Aldehyd 190 in der organischen Phase. Das Methojodid 189 konnte in 0,1-normaler Natriumbicarbonatlösung (pH=8) nicht in den Aldehyd 190 überführt werden. Hierbei wurde die Temperatur von Raumtemperatur bis 50°C variiert.

Schema 106:



Bei der oxidativen Hydrazonspaltung von 157h unter Verwendung von äquimolarer Menge Perjodsäure hydrolysierte 189 nur zu 60% nach acht Stunden Rühren bei Raumtemperatur. Der Einsatz von drei Äquivalenten Perjodsäure und 18-stündiges Rühren bei Raumtemperatur erhöhte die Umsetzung auf 90%.

Schema 107:



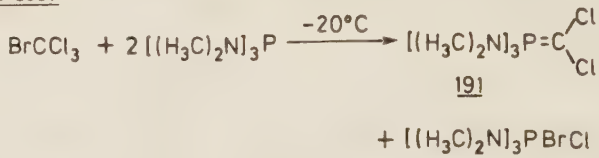
Mit der Darstellung des Hydrazons 157h und seiner Spaltung zum Aldehyd 190 war eine neue Methode zur Darstellung der bisher unbekannten Caronaldehydanalogen Verbindungen 190 gefunden worden.

5.6 Wittig-Reaktion von 3-Formyl-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (190) mit DTDP (191)

Die ersten Versuche, eine Dichlorvinylgruppe in den Caronaldehyd (30) einzufügen, wurden mit Dichloromethylentriphenylphosphoran unternommen. Wie Elliott berichtet[137], waren eine Anzahl von Schwierigkeiten bei dieser Wittig-Reaktion aufgetreten. In der Regel entstanden die angestrebten 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäureester (34) nur in geringen Ausbeuten. Inzwischen sind eine ganze Reihe von Variationen dieser Wittig-Reaktion veröffentlicht oder patentiert werden.
Salmond beschreibt eine Methode zur Darstellung von 1,1-Dichloro-1-alkenen

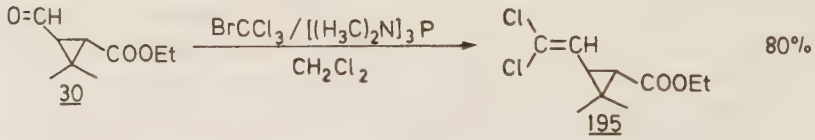
aus Aldehyden, bei welcher er Dichloromethylentris (dimethylamino)-phosphoran (DTDP)(191) verwendet. Dieses Ylid wurde in Methylenchlorid aus Bromtrichlormethan und Hexamethylentriaminphosphan erzeugt.[139,140]

Schema 108:



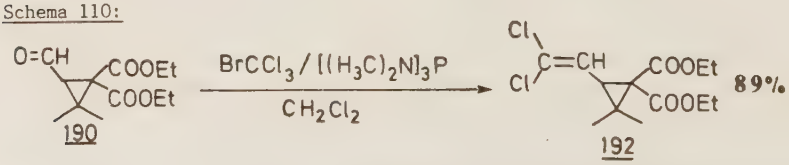
Taylor konnte auf diese Weise aus Caronaldehyd (30) die Dichlorvinylverbindung 195 mit 80% Ausbeute gewinnen.[49]

Schema 109:



Analog konnte in dieser Arbeit aus dem Aldehyd 190 der 3-(2,2-Dichlorvinyl-)-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (192) dargestellt werden.

Schema 110:

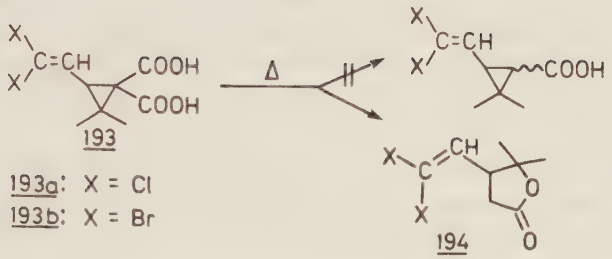


Damit wurde ein neuer Weg zur Darstellung von Permethrin gefunden.

5.7. Decarboxylierung von 157h

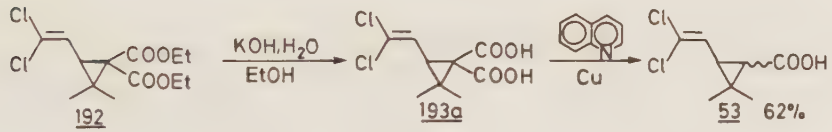
Der Cyclopropan-1,1-dicarbonsäureester 192 muß zum Abschluß der Synthese zu Cyclopropanmonocarbonsäurederivaten abgebaut werden. Die thermische Decarboxylierung der Dicarbonsäuren 193 führt jedoch unter Cyclopropanringöffnung zu den Lactonen der Struktur 194.[23]

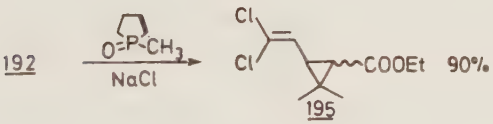
Schema 111:



Die gewünschten 1-monofunktionellen Cyclopropanderivate wie z.B. 53 (s. Schema 112) können beim Erhitzen in Chinolin in Gegenwart von Kupfer erhalten werden.[141] Die direkte Spaltung der Diester wie 192 gelingt in DMSO/H_2O mit Alkalimetallsalzen[142,145] und mit cyclischen Amidinen und Aminen [143] sowie besonders vorteilhaft beim Erhitzen mit Alkalimetallsalzen in Phospholinoxiden.[144]

Schema 112:

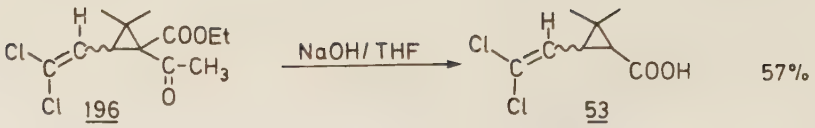




Die Reaktionstemperaturen dieser Decarboxylierungen liegen durchweg bei 160°C oder darüber.

Bei tieferen Temperaturen lassen sich 1-Acetyl-cyclopropancarbonsäureester wie 196 durch Säurespaltung zur Permethrinsäure (53) decarbalkoxylieren[23, 146,147]

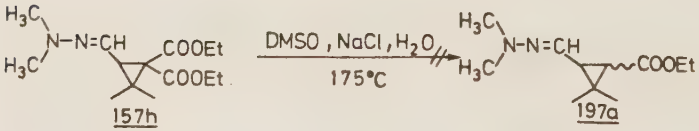
Schema 113:

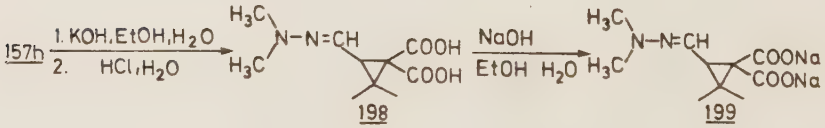


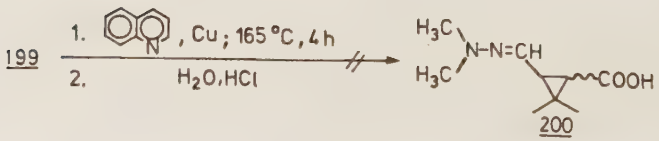
Der Diethylester konnte nach der Methode von Punja[124] (s. Schema 114) in DMSO, Kochsalz und Wasser nicht zum Monoester 197a decarboxyliert werden. Diese Methode verlangt Temperaturen um 175°C. Der Diester 157h ist aber nur bis ca. 110°C stabil.

Nach der Methode von Lantsch[141] (s. Schema 114) wurde 157h zur Dicarbonsäure 198 verseift. Nach Überführung von 198 in das Dinatriumsalz 199 und anschließendes Erhitzen in Chinolin und Kupferpulver konnte keine Monocarbonsäure 200 isoliert werden.

Schema 114:

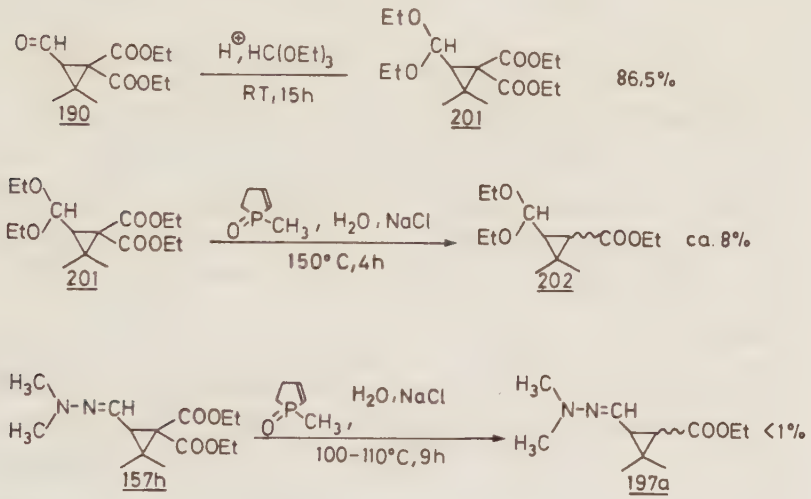






Mehr Erfolg versprach die Decarboxylierung nach der Methode von Lantsch und Hoffmann unter Verwendung von Phospholinoxiden und Alkalimetallsalzen. Nach diesem Verfahren sollte das Dimethylhydrazon 157h und das thermisch stabilere Diethylacetal 201 decarboxyliert werden. 201 wurde durch Umsetzung von Aldehyd 190 mit Orthoameisensäureethylester gewonnen. 201 wurde mehrere h bei 150°C und bei 165 - 175°C in Phospholinoxid erhitzt, 157h bei 100 - 110°C und 120°C. Neben Zersetzungsprodukten von 201 bzw. 157h konnten auch die decarboxylierten Produkte 202 und 197a, wenn auch nur in geringen Ausbeuten durch GC/MS-Analysen nachgewiesen werden.

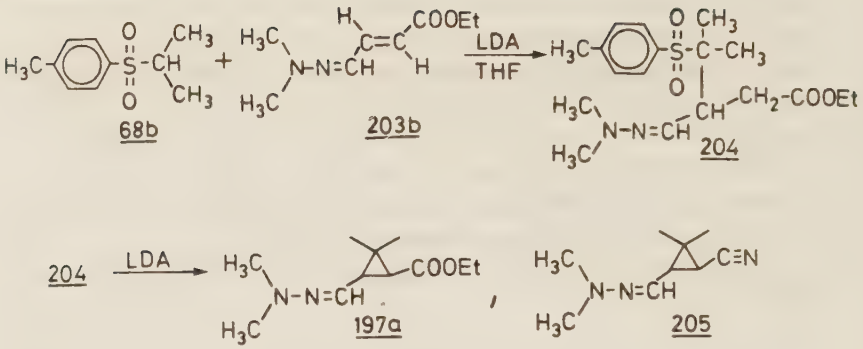
Schema 115:



5.8. Darstellung von 3-N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethyl-cyclopropancarbonsäureethylester (197a)

Der Monocarbonsäureester 197a (s. Schema 115) konnte nicht auf direktem Wege durch Addition von Hydrazon 156d an Ester 23 (s. Schema 81) gewonnen werden. Die Ausbeuten der Monoester 197a und 202 bei der Decarboxylierung von 157h bzw. 201 waren unbefriedigend. Mit einer neuen Synthese sollte Ester 197a ebenso wie Nitril 105 durch Variation des Verfahrens von Martel[55] (s. Schema 30) über Addition von p-Tolyl-isopropylsulfon (68b) an Ethylester 203b oder Nitril 203f und anschließende Cyclisierung entsprechend Schema 116 dargestellt werden.

Schema 116:

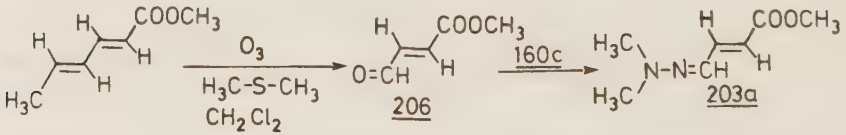


5.8.1. Darstellung von 4-(N,N-Dimethylhydrazono) crotonsäureestern (203)

Für die Darstellung von N,N-Dimethylhydrazonen der Struktur 203 standen mehrere Methoden zur Auswahl.

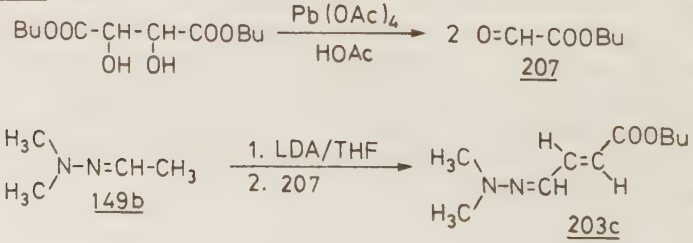
Methode A: Sorbinsäuremethylester wird in Dimethylsulfid und Methylenchlorid ozonolytisch zu 4-Oxocrotonsäuremethylester 206 gespalten. 206 wird mit N,N-Dimethylhydrazon (160c) zum Hydrazon 203a umgesetzt.[120,148]

Schema 117:



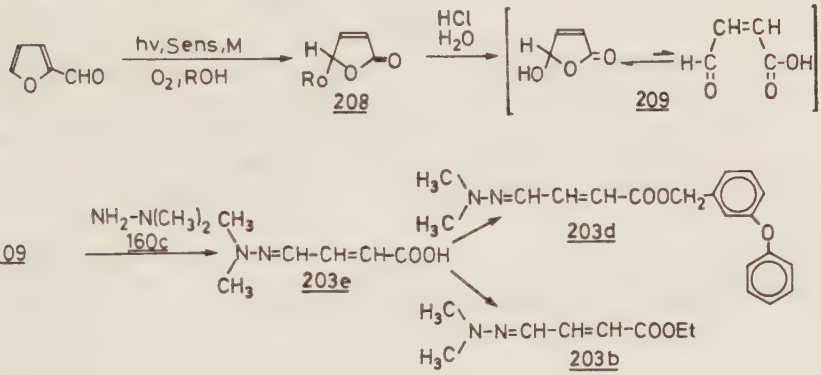
Methode B: Durch Oxidation von Dibutyltartrat mit Blei-IV-acetat oder Bleimenege in Eisessig erhält man den mäßig stabilen Glyoxylsäurebutylester (207). Durch Umsetzung von Acetaldehyddimethylhydrazon 149b mit LDA und Glyoxylsäureester 207 sollte die Synthese von Hydrazon 203c möglich sein.[123,149]

Schema 118:



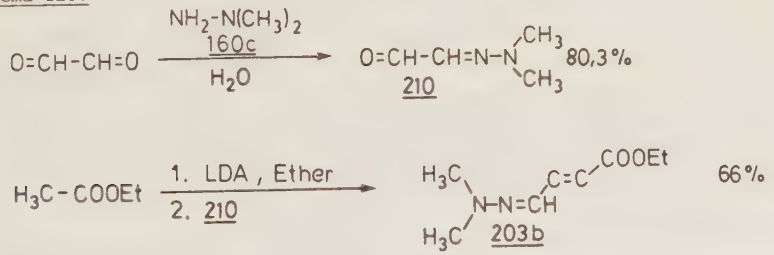
Methode C: Belichtet man alkoholische Lösungen von Furan, Furfurol oder Furfurylalkohol in Gegenwart eines Sensibilisators (z.B. Bengalrosa oder Methylenblau) unter Sauerstoff, so entstehen unter guter Ausbeute Pseudoester 208 der Maleinaldehydsäure 209, welche sich aus den Pseudoestern 208 durch saure Hydrolyse gewinnen läßt. Aus der Umsetzung von 209 mit N,N-Dimethylhydrazin 160c wurde die Säure 203e erwartet, durch Veresterung von 203e die Ester 203b und 203d.[150,120,151)]

Schema 119:



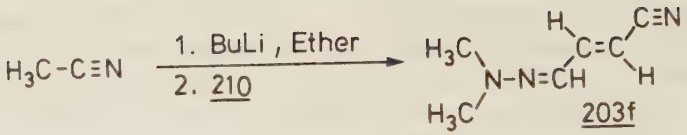
Methode D: Durch Reaktion von Glyoxal mit Dimethylhydrazin 160c in Wasser entsteht Glyoxal-mono(dimethylhydrazon) (210) mit guten Ausbeuten. Umsetzung von Essigester mit LDA und Monohydrazon 210 ergibt Ethylester 203b.[152)]

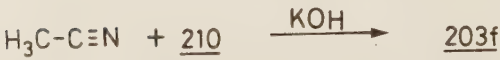
Schema 120:



Methode E: Analog zu Methode D sollte sich Cyanid 203f aus Monohydrazon 210 und Acetonitril darstellen lassen.[153)]

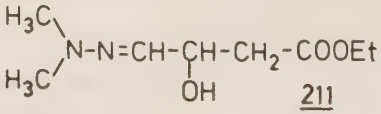
Schema 121:





In dieser Arbeit wurde Methode D zur Synthese von Ethylester 203b realisiert. Bei der Umsetzung von Monohydrazon 210 mit Essigester wurde Zwischenprodukt 211 mit 12% Ausbeute isoliert. Dies erschwerte die Reinigung von 203b .

Schema 122:



Nach Methode C wurde die Säure 203e dargestellt. Sie war vollständig in ihre trans-Form isomerisiert. Aus ihr wurden der m-Phenoxybenzylester 203d und der Ethylester 203b gewonnen.

5.8.2. Umsetzung von p-Tolyl-isopropylsulfon (68b) mit 4-(N,N-Dimethylhydrazono) crotonsäureethylester 203b

Sulfon 68b wurde bei -70°C mit einem Äquivalent Butyllithium in THF in sein Anion überführt. Bei gleicher Temperatur wurde Ethylester 203b hinzugegeben und nach einer Stunde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnten 34,3% des Additionsproduktes 204 isoliert werden. Die direkte Umsetzung von 68b mit 203b zum Cyclopropanderivat 197a durch Verwendung von Butyllithium im Überschuß konnte nicht realisiert werden.

Diese Tatsache entspricht den Ergebnissen von Martel[55], er konnte das Sulfon 68a mit Ester 67 ebenfalls nicht im Eintopf-Verfahren zu Cyclopropanderivat 70 umsetzen, es konnte aber Cyanid 71 aus 68a in einer Reaktionsstufe gewonnen werden. (s. Schema30)

Die Cyclisierung von Additionsprodukt 204 erwies sich als schwierig (ebenso wie die Cyclisierung von 69[55]).
204 wurde bei -78°C mit 1,27 Äquivalenten LDA versetzt, innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend noch 20 Stunden bei 40°C gerührt. Es hatten sich nur ca. 10% Cyclopropanderivat 197a gebildet. Der größte Teil des eingesetzten Produktes 204 hatte nicht cyclisiert, hatte sich aber auch nicht zersetzt.

Der Versuch der Cyclisierung von 204 mit Natriumethanolat in DMF bei 40°C bildete nur Zersetzungsprodukte von 204.

Nach der Verwendung von 1,6 Äquivalenten LDA in THF und zusätzlich ca. 10% HMPT konnten nach zweitägigem Rühren bei 40°C hauptsächlich die Zersetzungsprodukte 68b und 203b zurückgewonnen werden.

5.8.3. Darstellung von 3-N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure-m-phenoxybenzylester (197b)

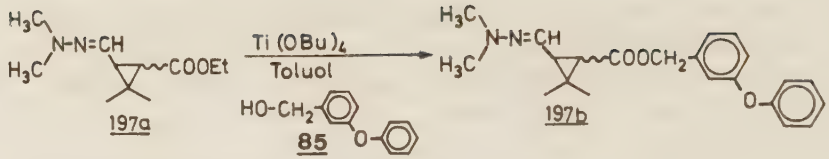
Von dem relativ polaren m-Phenoxybenzylester 197b konnte insektizide Wirkung und vor allem deutliche „Knock-down-Wirkung" erwartet werden.[13,154,157]
Der m-Phenoxybenzylester 197b sollte durch Umesterung aus dem Ethylester 197a hergestellt werden.

Umesterungen können mit Tetraethoxytitan sehr elegant in einem sehr großen Überschuß an Alkohol durchgeführt werden.[155]
Mitra konnte eine Variation dieser Methode zur Darstellung von Pyrethroidestern ausnutzen. Er verwendete Tetrabutoxytitan als Katalysator, Toluol als Lösungsmittel und mindestens einen zehnfachen Überschuß an teurem m-Phenoxybenzylalkohol (85) als Reagenz.[156]

Im ersten Vorversuch wurden 8 Tropfen Ethylester 197a mit 80 Tropfen m-Phenoxybenzylalkohol 85, 60 Tropfen Toluol und 4 Tropfen Tetrabutoxytitan 15 h auf 120°C erhitzt. Die Umesterungsrate lag hier bei ca. 90%.

Im zweiten Vorversuch wurden 8 Tropfen Ethylester 197a mit 80 Tropfen 85, 60 Tropfen Toluol und 4 Tropfen Tetraethoxytitan 20 Stunden bei 90°C gehalten. Die Umesterungsrate lag bei ca. 80%.

Schema 122:

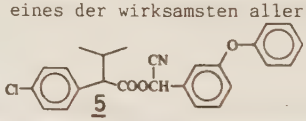


Im Hauptversuch wurde Ester 197a mit fünffachem Überschuß an Alkohol 85, mit Toluol und Tetrabutoxytitan versetzt und 15 h bei 110°C gerührt. Es hatten sich nur ca. 15% m-Phenoxybenzylester 197b gebildet. Zu dem Reaktionsgemisch wurden noch einmal die gleichen Mengen an 85 und Tetrabutoxytitan gegeben und weitere drei Tage bei 100°C gerührt. Die Umesterungsrate lag nun bei ca. 60%. Das Rohprodukt wurde chromatographisch über Aluminiumoxid und noch einmal über Kieselgel gesäubert. Der m-Phenoxybenzylester 197b enthielt danach immer noch ca. 20% Ethylester 197a.

Damit war es erstmalig gelungen, ein Pyrethroid eines neuen Strukturtyps zu synthetisieren, dessen insektizide Wirkung untersucht werden sollte.

6. Darstellung von Nitro-substituierten Fenvalerat-Analogen

Fenvalerat (5) ist eines der wirksamsten aller heute bekannten Insektizide.



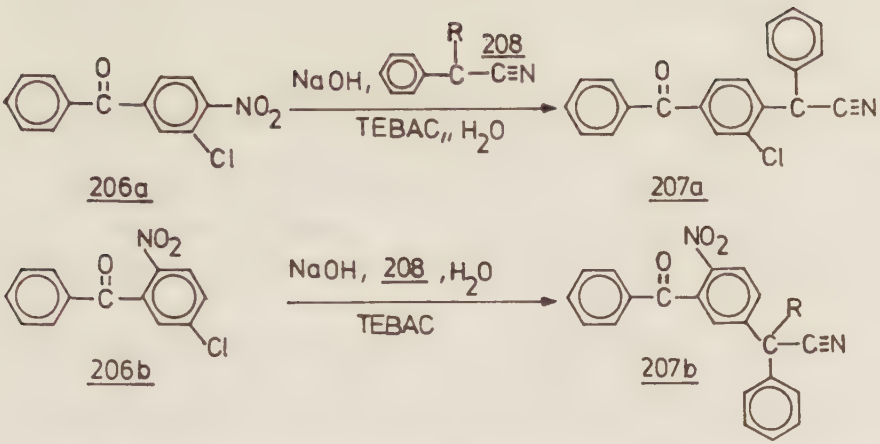
5

Die üblichen Synthesewege für Fenvalerat (5) wurden in dieser Arbeit bereits beschrieben (s. Schema 32,33,34). Es war eine weitere Aufgabe dieser Arbeit, neue Synthesewege für Fenvalerat oder Analoga zu finden.

6.1. Fenvalerat-Vorstufen durch nucleophile Substitution an Aromaten

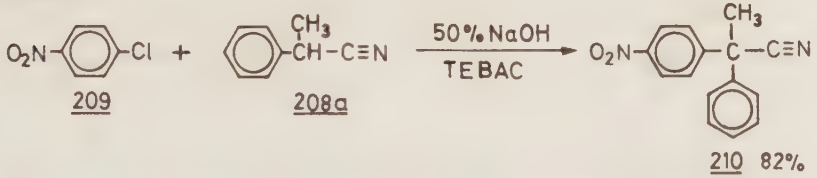
Nach Dehmlow[75] kann die Nitrogruppe in 3-Chloro-4-nitrobenzophenon (206a) über Phasentransferkatalyse durch einen Alkylrest substituiert werden. In 3-Chloro-6-nitrobenzophenon (206b) kann nach der gleichen Methode das Chloratom durch andere Reste substituiert werden.

Schema 123:



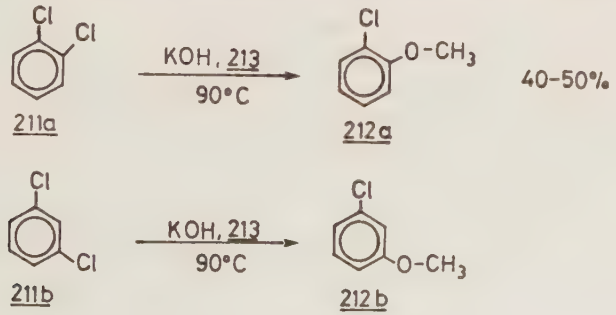
Nach Makosza kann p-Nitrochlorbenzol (209) und α-Methylbenzylcyanid (208a) mithilfe der Phasentransferkatalyse zur Nitroverbindung 210 umgesetzt werden.[158)]

Schema 124:



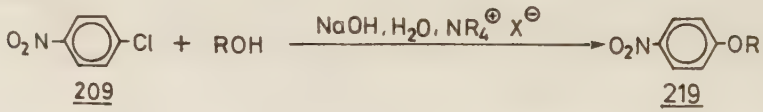
Auch 1,2-Dichlorbenzol und 1,3-Dichlorbenzol können für Nucleophile Substitution am Aromaten eingesetzt werden.[159)] Die Methoxylierung zu 212a bzw. 212b erfolgt unter Verwendung von Kronenether (Dibenzo-18-Krone-6) (213).

Schema 125:



Das Chloratom des 4-Nitrochlorbenzols (209) kann ebenfalls durch Alkoholat substituiert werden.[75)]

Schema 126:

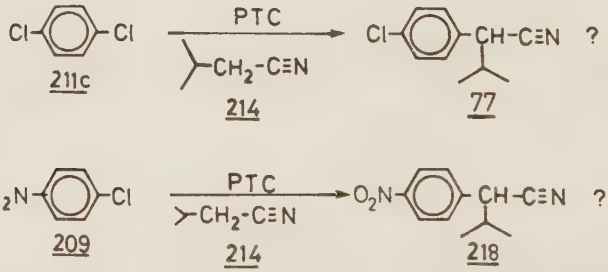


209 219

Die hier genannten Beispiele zeigen, daß nucleophile Substitutionen an geeigneten Aromaten mithilfe der Phasentransferkatalyse in eleganter Weise durchgeführt werden können.

Es sollte nun untersucht werden, ob sich Isovaleronitril (214) über Phasentransferkatalyse mit 1,4-Dichlorbenzol (211c) und 4-Nitrochlorbenzol (209) zu α-(p-Chlorphenyl)-isovaleronitril (77) bzw zu α-(p-Nitrophenyl)-isovaleronitril (218) umsetzen läßt.

Schema 127:



211c 214 77

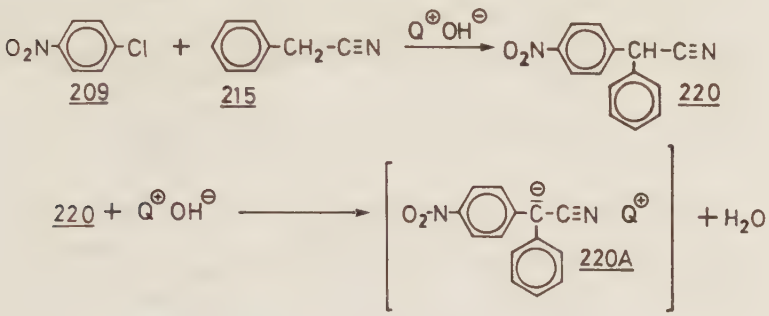
209 214 218

Die Nitrile 218 und 77 konnten jedoch nicht durch Umsetzung von Isovaleronitril mit 209 bzw. 211c dargestellt werden. Als PTC-Katalysatoren wurden Tetrabutylammoniumbromid und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, als Basen 50 prozentige wässrige Natriumhydroxidlösung und Natriummethanolat, als organisches Lösungsmittel THF verwendet.

Dieser negative Befund steht in Einklang mit den Beobachtungen von Makosza[158)], welcher zwar α-Alkylbenzylcyanid (208) mit p-Nitrochlorbenzol (209) umsetzen konnte (s. Schema 124), aber nicht Benzylcyanid (215). Die Ursache für

das Scheitern dieser Umsetzung liegt seiner Meinung nach an dem aciden Wasserstoff des gebildeten Produktes 220, welches als Salz 220A den Phasentransferkatalysator quantitativ festlegt.

Schema 128:



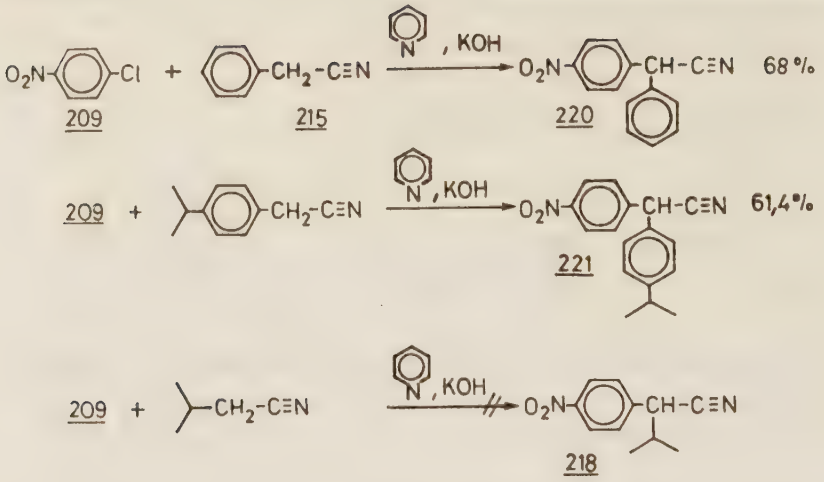
Gegen die Begründung von Makosza[158] spricht die Tatsache, daß auch durch Einsatz von äquimolaren Mengen an Phasentransferkatalysator die Produkte 218 und 77 nicht dargestellt werden konnten.

Mithilfe der Basen Butyllithium und LDA in trockenem THF konnten die Nitrile 218 und 77 ebenfalls nicht synthetisiert werden.

Alle Umsetzungen von 211c bzw. 209 mit Isovaleronitril führten zu einer Palette mehr oder weniger stark gelb,-grün,-blau- oder violett gefärbter Produkte, welche nicht weiter untersucht wurden.

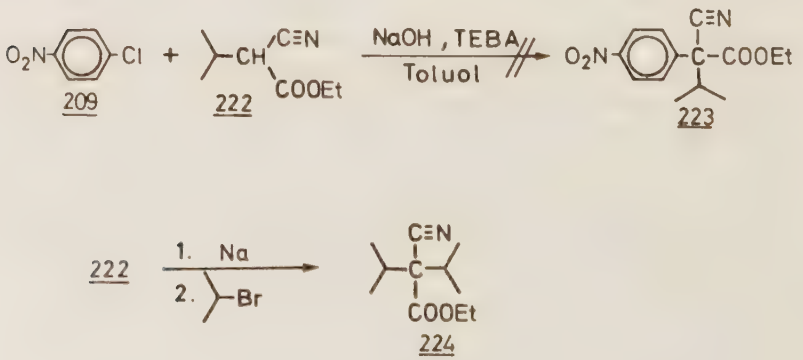
Die Synthese von Phenyl-p-nitrophenylacetonitril (220) nach Davis und Pizzini[160] aus Benzylcyanid (215) und p-Nitrochlorbenzol (209) in Gegenwart von KOH und Pyridin war das bisher einzige Beispiel einer solchen nucleophilen Substitution durch ein Mononitrilanion. Analog konnte in dieser Arbeit auch p-Cumyl-p-nitrophenylacetonitril (221) aus Cumylacetonitril (216) und p-Nitrochlorbenzol (209) hergestellt werden. Die entsprechende Umsetzung von Isovaleronitril (214) und 209 mit KOH in Pyridin führte nicht zu 218. Die Ursache ist wohl in der schlechteren Stabilisierung der negativen Ladung des Anions von 214 durch seinen Isopropylrest zu suchen.

Schema 129:



Die Umsetzung von Isopropylcyanessigester (222) mit p-Nitrochlorbenzol (209) zu Cyanessigester 223 scheiterte ebenfalls. Als Phasentransferkatalysator wurde Tetraethylbenzylammoniumchlorid, als organisches Lösungsmittel Toluol und als Base 50%-ige NaOH bzw. NaOH-Pulver verwendet. Die oben erwähnte Erklärung von Makosza[158] kann das Scheitern dieser Reaktion nicht erklären, rein sterische Gründe ebenfalls nicht, zumal sich 222 mit Isopropylbromid zu Di-isopropylcyanessigester (224) umsetzen läßt.[161]

Schema 130:



6.2. Darstellung von α-(p-Nitrophenyl)-isovaleronitril (218)

p-Nitrobenzylcyanid 217 sollte analog der üblichen Verfahren zur Darstellung von Fenvalerat-Vorstufen[57,58,59,60,61,162] mit Basen und Isopropylbromid zu α-(p-Nitrophenyl)-isovaleronitril umgesetzt werden.

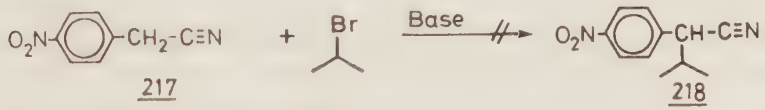
Unter PTC-Bedingungen wurde 217 mit Isopropylbromid und Tetrabutylammoniumbromid in 20%-iger NaOH bzw. 50%-iger NaOH und Toluol umgesetzt. 218 konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Verwendung von Xylol, Polyethylenglykol und festem NaOH[57] führte zu keinem besseren Ergebnis.

Auch mit der Base Butyllithium in trockenem Ether konnte 218 nicht synthetisiert werden.

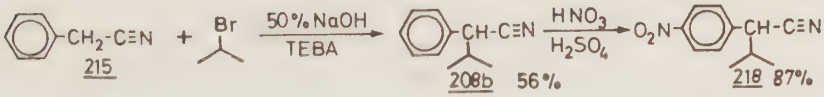
Durch die ziehenden Substituenten ist die negative Ladung des Anions von 217 sehr gut stabilisiert. Seine Nucleophilie ist dabei jedoch so weit herabgesetzt, daß es mit Isopropylbromid nicht mehr reagiert.

Schema 131:



Nach der Methode von Makosza[164] konnte analog α-Phenylisovaleronitril 208b synthetisiert werden. 208b wurde zu α-(p-Nitrophenyl)-isovaleronitril (218) nitriert.[165]

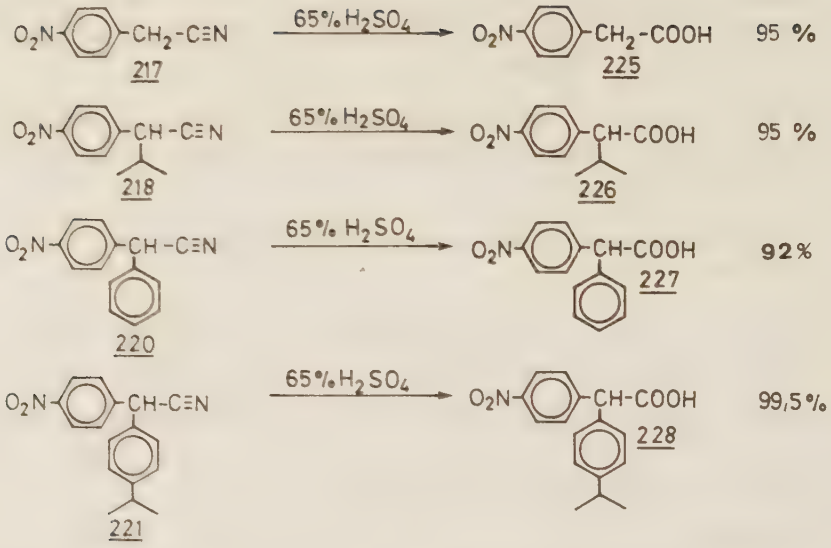
Schema 132:



6.3. Funktionalisierung α-substituierter p-Nitrobenzylcyanide

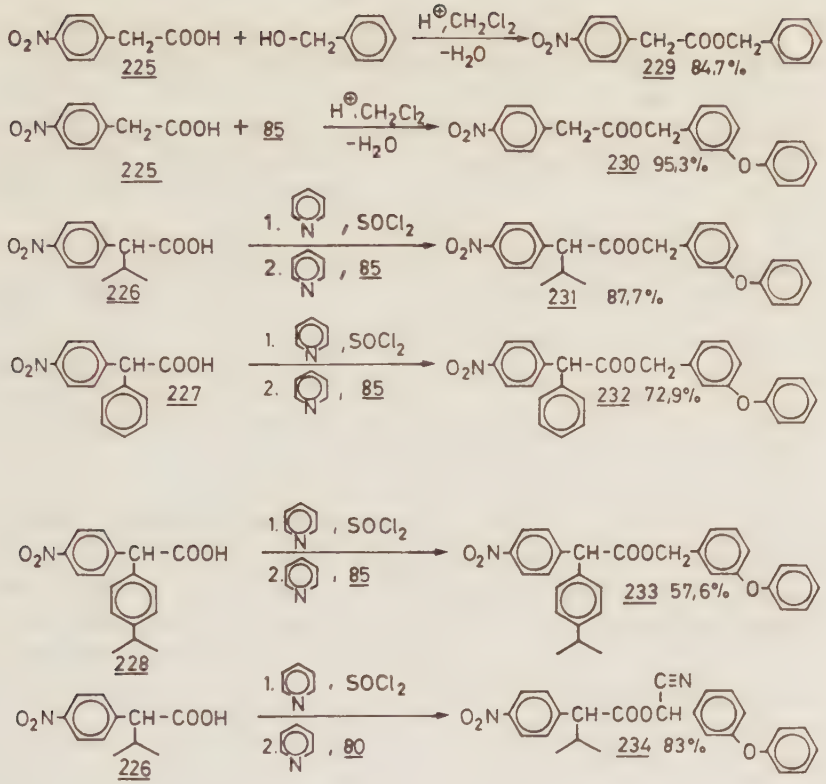
Von geeigneten Estern von m-Phenoxybenzylalkohol (85) und α-Cyano-m-phenoxybenzylalkohol (80) kann insektizide Wirkung erwartet werden.[166,167] Zum Zwecke der Darstellung von Estern dieser Alkohole 80 und 85 wurden die synthetisierten Nitrile 217, 218, 220 und 221 entsprechend Schema 133 in die analogen Säuren überführt.[165]

Schema 133:



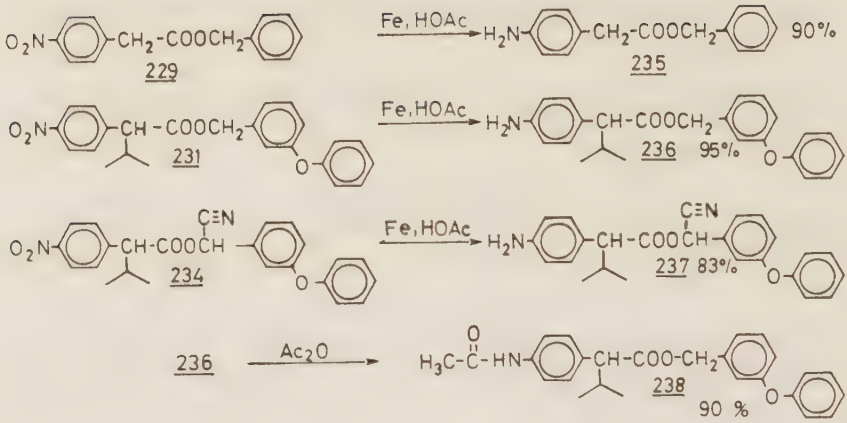
Aus den Säuren 225, 226, 227 und 228 wurden entsprechend Schema 134 die Ester 229, 230, 231, 232, 233 und 234 synthetisiert. Der Benzylester 224 und der m-Phenoxybenzylester 230 wurden durch azeotrope Veresterung von Säure 225 mit Benzylalkohol bzw. m-Phenoxybenzylalkohol (85) in Methylenchlorid gewonnen. Die anderen genannten Ester wurden durch die schonende und an den teuren Alkoholen 80 bzw. 85 sparsame Methode von Elliott dargestellt.[151)]

Schema 134:



Nach der Methode von Rupe und Brentano[168] (s. Schema 135) wurden die Nitroverbindungen 229, 231 und 234 zu den Anilinen 235, 236 und 237 reduziert. 236 wurde mit Acetanhydrid zu dem Acetat 238 umgesetzt.

Schema 135:



In dieser Arbeit konnten Fenvalerat-analoge Ester eines neuen Strukturtyps (s. Schema 134,135) synthetisiert werden. Diese Substanzen sollten in bezug auf ihre Insektizidität getestet werden. Der Ersatz des Chloratoms in Fenvalerat (5) durch die stärker polare Nitro-Gruppe, Amino-Gruppe und Acetaminogruppe ließ eine erhöhte insektizide Sofortwirkung dieser neuen Substanzen erwarten.[174,175,23)]

7. Biologische Tests

Es ist i.a. schwierig, die Wirksamkeit von Insektiziden durch Laborversuche exakt zu bestimmen. Es muß mit unterschiedlichen Wirkungen eines Insektizids auf verschiedene Insektenarten gerechnet werden. Dies mag in unterschiedlichen Verhaltensweisen, in Strukturunterschieden der Chitinpanzer aber auch in der unterschiedlichen Verträglichkeit des Wirkstoffes im Insektenkörper -hervorgerufen durch differierende Enzymsysteme oder schon (teilweise) vorhandene Resistenzbildung- begründet sein.

Kontakt- und Fraßgiftwirkung können sich überlagern und so bei verschiedenen Insektenarten für variierende Ergebnisse verantwortlich sein.

Eventuell vorhandene Repellenteigenschaften eines Insektizids können die Testergebnisse verfälschen.

Die Physikalischen Eigenschaften einer Substanz können sich auf ihre insektizide Wirkung ebenfalls auswirken. Die Aufnahme eines (Kontakt-) Insektizids in den Insektenkörper hängt sicherlich von ihrem Dampfdruck und auch davon ab, ob sie z.B. kristallin, dünnflüssig, viskos, wasserlöslich oder fettlöslich usw. ist. Ein gewisses Maß an Lipophilie einer Substanz ist notwendig, damit sie als Kontaktgift vom Insektenkörper aufgenommen wird. Eine polare Substanz kann aus diesem Grunde eine schlechte Wirkung als Kontaktgift, aber eine gute Wirkung als Fraßgift erzielen.

Die Überlagerung von betäubender (knock-down-) Wirkung und letaler Wirkung eines Insektizids kann das Testergebnis evtl. ebenfalls verfälschen. (Für tot gehaltene, aber nur betäubte Insekten können gegebenenfalls nach einigen Stunden wieder erwachen).

Für eine genaue Bestimmung der insektiziden Potenz einer chemischen Substanz müssen daher verschiedene standardisierte und somit vergleichbare Testmethoden herangezogen werden. Die Tests müssen an verschiedenen Insektenarten durchgeführt werden.

Bei den in der Literatur häufig zitierten Testmethoden, wird entweder eine Lösung der Substanz direkt auf den Thorax des Insekts aufgetragen[169,171,172] oder in einer Petrischale gleichmäßig verteilt und erst nach Abdampfen des Lösungsmittels die Insekten dem Kontaktwirkstoff in der Petrischale ausgesetzt.[170]

In einem weiteren zitierten Verfahren, welches hauptsächlich der Ermittlung

der Fraßgifteigenschaften eines Insektizids dient, werden grüne Blätter in insektizidhaltige Lösungen oder Emulsionen getaucht und nach Verdunsten des Lösungsmittels mit Insektenlarven besetzt.[170,172)]

Die hier durchgeführten biologischen Untersuchungen sollten nur einer groben Einschätzung der insektiziden Aktivität einiger in dieser Arbeit synthetisierter neuer Substanzen dienen. Ein Teil der dargestellten Substanzen wurde von der Firma Bayer auf ihre insektizide Wirkung untersucht. Die Kontaktgifteigenschaften der in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen wurden in Zusammenarbeit mit dem Biologischen Institut, Lehrstuhl für Entwicklungsphysiologie, der Universität Tübingen getestet.

Bei der in Tübingen angewandten Testmethode wurde in der Regel 1 ml einer Lösung von 5 mg Substanz in 1 ml Methylenchlorid oder Aceton auf einer Glaspetrischale von 8,5 cm Durchmesser und 1,5 cm Höhe aufgetragen und gleichmäßig über dem Boden der Petrischale verteilt.[170)] Das Lösungsmittel verdampfte innerhalb einer Stunde vollständig. Je zehn mit Kohlendioxid kurzzeitig betäubte, weibliche, am Vortag geschlüpfte Stubenfliegen (M. domestica L.)[173)] wurden in die Petrischalen gesetzt und diese mit Glasdeckeln abgedeckt. Die Stadien der Vergiftung konnten auf diese Weise gut beobachtet werden.

7.1. Tests der Fenvalerat-analogen Verbindungen

Bei dem ersten Test wurden der Benzylester 229 und die m-Phenoxybenzylester 230 und 231 eingesetzt. Von den Substanzen 229 und 230 wurde keine oder nur geringe Aktivität erwartet, weil die strukturellen Voraussetzungen fehlen.[18)] Sie dienten nur als Vergleichssubstanzen. Alle drei Verbindungen wurden mit den beiden Konzentrationen 5 mg/ml und 10 mg/ml getestet. Substanz 229 und 230 wurden mit beiden Konzentrationen je zweimal an je zehn Fliegen, Substanz 231 je viermal getestet.
Die Fliegen der Schalen 9, 11, 17 und 19 wurden in größere Petrischalen, welche mit Wasser befeuchtetes Filterpapier enthielten, transferiert. Nach 22 Stunden waren auch alle dieser Fliegen tot. Die Vergiftungen, die nach 5 Stunden größtenteils nur zu Betäubungen führten, hatten letztendlich letale Wirkung. Wie erwartet, zeigte nur Substanz 231 insektizide Wirkung. Die Verdoppelung der Aufwandmenge von 5 mg auf 10 mg Substanz hatte nur geringe Auswirkung.

Tabelle 2:

x: Betäubungsanzeichen
xx: starke Betäubungsanzeichen bei allen Fliegen in der Schale
xxx; sehr starke Betäubungsanzeichen bei allen Fliegen in der Schale
nt: Anzahl der toten Fliegen
K_t: Trockenkontrolle
K_{Ac}: Acetonkontrolle

Nr.	Substanz	Konzentration	15′	30′	60′	2h	5h	22h	Summe	%
1	K_t	0	0	0	0	0	0	2t		
2	K_t	0	0	0	0	0	0	0t	2t	10%
3	K_{Ac}	0	0	0	0	0	0	5t		
4	K_{Ac}	0	0	0	0	0	0	5t	10t	50%
5	229	5 mg / ml	0	0	0	0	0	2t		
6	229	5 mg / ml	0	0	0	0	0	0t	2t	10%
7	230	5 mg / ml	0	0	0	0	0	2t		
8	230	5 mg / ml	0	0	0	0	0	1t	3t	15%
9	231	5 mg / ml	x	xx	xxx	xxx	xxx	10t		
10	231	5 mg / ml	x	xx	xxx	xxx	xxx	10t		
11	231	5 mg / ml	x	xx	xxx	xxx	xxx	10t		
12	231	5 mg / ml	x	xx	xxx	xxx	xxx	10t	40t	100%
13	229	10 mg / ml	0	0	0	0	0	4t		
14	229	10 mg / ml	0	0	0	0	0	3t	7t	35%
15	230	10 mg / ml	0	0	0	0	0	4t		
16	230	10 mg / ml	0	0	0	0	0	1t	5t	25%
17	231	10 mg / ml	x	xx	xxx	xxx	1t	10t		
18	231	10 mg / ml	x	xx	xxx	xxx	1t	10t		
19	231	10 mg / ml	x	xx	xxx	xxx	xxx	10t		
20	231	10 mg / ml	x	xx	xxx	xxx	1t	10t	40t	100%

Im zweiten Test wurden die Substanzen 232, 235, 236, 238 und 234 erprobt. Substanz 234 war in Methylenchlorid gelöst, die vier anderen in Aceton. 1 ml Lösung von 5 mg Substanz pro ml wurde auf die Petrischalen aufgetragen. Jede dieser Substanzen wurde in drei Parallelansätzen getestet. Die Kontrollen wurden jeweils doppelt durchgeführt.

Tabelle 3:

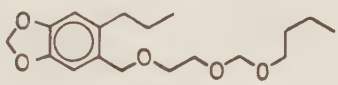
x: Betäubungsanzeichen
xx: starke Betäubungsanzeichen bei allen Fliegen in der Schale
xxx: sehr starke Betäubungsanzeichen bei allen Fliegen in der Schale
nt: Anzahl der toten Fliegen
K_t: Trockenkontrolle
K_{Ac}: Acetonkontrolle
K_{Mc}: Methylenchloridkontrolle

Nr.	Substanz	15′. 30′	60′	2h	4h
1	232	0 0	0	0	0
2	232	0 0	xx	xx	xxx
3	232	0 0	xx	xx	xxx
4	235	0 0	0	0	0
5	235	0 0	xx	xx	xx
6	235	0 0	xx	xx	xx
7	236	0 xx	xx	xx	xx
8	236	0 xx	xx	xx	xx
9	236	0 xx	xx	xx	xx
10	238	0 0	0	0	0
11	238	0 0	0	0	0
12	238	0 0	0	0	0
13	234	x xx	xx	xx	2t/xxx
14	234	x xx	xx	xx	xxx
15	234	x xx	xx	xx	xxx
16	K_t	0 0	0	0	0
17	K_t	0 0	0	0	0
18	K_{Ac}	0 0	0	0	0
19	K_{Ac}	0 0	0	0	0
20	K_{Mc}	0 0	0	0/2x	0
21	K_{Mc}	0 0	0	0	0

In diesem Test zeigte Substanz 232 in den verschiedenen Schalen unterschiedliche Wirkung. Dieses Ergebnis konnte nicht erklärt werden. zur Beurteilung der Wirksamkeit von 232 waren weitere Tests notwendig. Substanz 235 zeigte nur sehr mäßige und differierende Wirkungen. Die Aminoverbindung 236 wies ge-

ringere Wirksamkeit auf als die entsprechende Nitroverbindung 231 im ersten Test. Dem noch polareren Acetat 238 fehlte die insektizide Wirkung vollständig. Cyanester 234 erzielte gute Wirkung.

Durch den dritten biologischen Test sollte das unklare Ergebnis von Substanz 232 im zweiten Test überprüft werden. Weiterhin sollte das Zusammenwirken der Substanzen 231, 234, 236 und 237 mit dem Synergisten Piperonylbutoxid (239) untersucht werden.



239

Die Verbindungen 239, 234, 237 und 239 wurden als 0,5%-ige Lösungen in Methylenchlorid, die Verbindungen 231, 232, und 236 als 0,5%-ige Lösungen in Aceton auf die Petrischalen aufgetragen. Die Aufwandmenge war 1 ml ≙ 5 mg jeder Substanz.

Tabelle 4:

Nr.	Substanz	15′	45′	2h	24h
1	232	0	0	0	1t
2	232	0	0	0	1t
3	231	0	xxx	xxx	9t
4	231	0	xxx	xxx	9t
5	231+239	xxx	xxx	xxx	10t
6	231+239	xxx	xxx	xxx	10t
7	234	0	xxx	xxx	6t
8	234	0	xxx	xxx	5t
9	234+239	xxx	xxx	xxx	10t
10	234+239	xxx	xxx	xxx	10t
11	236	xx	xxx	xxx	10t
12	236	xx	xxx	xxx	10t
13	236+239	0	xx	xxx	8t
14	236+239	0	xx	xxx	8t

Nr.	Substanz	15′	45′	2h	24h
15	237	0	0	xx	
16	237	0	0	xxx	1t
17	237+239	x	xxx	xxx	10t
18	237+239	x	xxx	xxx	9t
19	K_t	0	0	0	0t
20	K_{Ac}	0	0	0	1t
21	K_{Mc}	0	0	xxx	xx
22	239	0	0	xx	10t
23	239	0	0	xx	10t

Substanz 232 erwies sich im dritten Test als unwirksam.[18] Bei den Substanzen 231, 234 und 237 beschleunigte der Synergist 239 den "knock-down-Effekt" und erhöhte die Letalitätsrate. Beide Wirkungen wurden bei der Substanz 236 durch Piperonylbutoxid (239) herabgesetzt. Piperonylbutoxid (239) an sich ist auch toxisch, hat aber nur eine geringe Sofortwirkung.

Im vierten biologischen Test sollte die insektizide Wirkung der Substanzen 231, 234 und 233 im direkten Vergleich mit der hochwirksamen Verbindung Fenvalerat (5) getestet werden. Die in Test Nr. 3 erzielte Wirkung von Piperonylbutoxid (239) allein sollte überprüft werden. Substanz 234 und 239 lagen als 0,5%-ige Lösungen in Methylenchlorid vor, die Substanzen 231, 233 und 5 in acetonischer Lösung. Die Aufwandmengen waren wie in den vorangehenden Tests 1 ml Lösung ≙ 0,5 mg Substanz.

Tabelle 5:

Nr.	Substanz	15′	30′	60′	5h	24h
1	231	(x)	xx	xxx	xxx/0t	9t
2	231	(x)	xx	xxx	xxx/0t	9t
3	234	x	xx	xxx	xxx/0t	9t
4	234	x	xx	xxx	xxx/0t	7t
5	5	xx	xx	xxx	10t	10t
6	5	xx	xx	xxx	10t	10t
7	233	(x)	(x)	(x)	0	1t
8	233	(x)	(x)	(x)	0	0t
9	239		(x)	(x)	4xxx/6t	10t
10	239		(x)	(x)	5xxx/6t	10t
11	K_t				0t	alle munter
12	K_{Ac}				x/0t	7x/3t
13	K_{Mc}				x/0t	8x/2t

Im vierten Test wurde die letale Wirkung von Piperonylbutoxid bestätigt. Das Fenvalerat (5) zeigte sich den beiden Nitroverbindungen 231 und 234 in bezug auf Sofortwirkung und letale Wirkung überlegen. Substanz 233 erwies sich als unwirksam.[18] Die Substanzen 229, 230, 231, 232, 234, 235, 236 und 238 sind zusätzlich im direkten Vergleich mit Permethrin (2) von der Firma Bayer getestet worden. Bei diesen Tests sollten die LD_{100}-Werte (minimale 100% letale Konzentration des Wirkstoffes in der Formulierung, in die das grüne Blatt standardisiert getaucht wird) ermittelt werden.[170,172] Diese Substanzen wurden an den Insektenarten: Taufliege, Senfkäferlarve, Plutellalarve und Blattlaus getestet.

In diesen Tests zeigten alle in Tübingen synthetisierten Substanzen keine oder nur eine deutlich schwächere Wirkung als Permethrin (2). Interessant ist die immerhin geringe Fraßgiftwirkung der Substanz 238 auf Plutellalarven. Bei den in Tübingen durchgeführten Tests zur Ermittlung der Kontaktgiftwirkung war diese Substanz völlig wirkungslos.

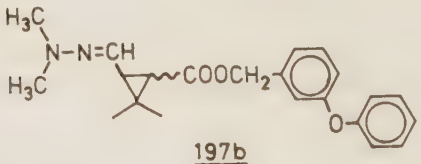
Tabelle 6:

Konzentration des Wirkstoffes in der Formulierung (LC 100)

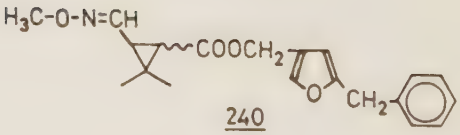
Substanz	Taufliege	Senfkäferlarve	Plutellalarve	Blattlaus
229	–	–	–	–
230	–	–	–	–
231	–	10^{-2}	10^{-2}	10^{-2}
232	–	–	–	–
234	10^{-2}	10^{-2}	10^{-2}	10^{-2}
235	–	–	–	–
236	–	–	–	–
238	–	–	10^{-1}	–
2	10^{-2}	10^{-4}	10^{-4}	10^{-4}

7.2. Tests an Cyclopropanderivaten

Im sechsten Test sollte die insektizide Wirkung der Cyclopropancarbonsäureester 157h, 197a, 197b und 201 im direkten Vergleich zu Fenvalerat (5) an Fliegen getestet werden. Alle Substanzen lagen als Lösung in Methylenchlorid vor. Die Aufwandmenge jeder Substanz war wieder 1 ml Lösung ≙ 5 mg Substanz für jede Petrischale. Von der Substanz 197b wurde zumindest eine gute "knock-down-Wirkung" - bedingt durch eine mit der Verbindung 240 vergleichbaren Struktur und Polarität - erwartet.[174,175,23)]



197b



240

Tabelle 7:

Nr.	Substanz	15′	30′	60′	5h	24h
1	5	xxx	xxx	xxx(9t?)	10t	10t
2	5	xxx	xxx	xxx(8t?)	xxx/ 8t	10t
3	157h	0	x	xx	xxx/ 1t	6t
4	157h	0	x	xx	xxx/ 1t	1t
5	197a	0	xx	xx	xxx/ 9t	10t
6	197a	0	xx	xx	xxx/10t	10t
7	197b	xxx	xxx	xxx	xxx/ 7t	9t
8	197b	xxx	xxx	xxx	xxx/ 6t	7t
9	201	0	x	xx	xxx/ 0t	9t
10	201	0	x	xx	xxx/ 0t	7t
11	K_{Mc}	0	0	0	alle vital	4t
12	K_{Mc}	0	0	0	"	5t
13	K_t	0	0	0	"	3t
14	K_t	0	0	0	"	5t

Substanz 197b erzielte, wie erwartet, eine sehr starke Sofortwirkung. Schon nach 5 Minuten lagen alle 20 Fliegen, die mit 197b in Berührung gekommen waren, betäubt am Boden. Fenvalerat (5) erzielte diese Wirkung erst nach 15 Minuten. Der Ethylester 197a zeigte in diesem Test zwar schlechte Sofortwirkung aber vergleichbare letale Wirkung wie Fenvalerat (5). Von einem Ethylester konnte eine solch starke Wirkung nicht erwartet werden. Die Substanzen 157h und 201 erwiesen sich nur als mäßig insektizid.

7.3. Tests an Sulfonen

Im siebenten Test wurden die Sulfone 156d, 162b, 181a, 181b, 184, 187 und 204 ebenso wie Cyclohexenonderivat 185 getestet. Als Vergleichssubstanz diente wiederum Fenvalerat (5). Alle Substanzen lagen in Methylenchlorid-Lösung vor. Aufwandmenge an Substanzen und Verfahren entsprachen vorhergehenden Tests.

Tabelle 8:

Nr.	Substanz	15′	30′	60′	5h	24h
1	5	xxx	xxx	9t	10t	10t
2	5	xxx	xxx	10t	10t	10t
3	156d	0	0	0	8xx	6xxx/4t
4	156d	0	0	0	7xx	10xxx
5	162b	0	0	0	0	4xxx/3t
6	162b	0	0	0	0	1xxx/3t
7	184	0	0	0	0	2t
8	184	0	0	0	0	2t
9	181a	0	0	0	0	1t
10	181a	0	0	0	0	2t
11	181b	0	0	0	0	1xxx/3t
12	181b	0	0	0	0	2t
13	187	0	0	0	x	3t
14	187	0	0	0	x	4t
15	185	0	0	0	0	8t
16	185	0	0	0	0	1xxx/6t
17	204	0	0	0	0	2xxx/4t
18	204	0	0	0	x	4t
19	K_{Mc}	0	0	0	xxx	2xxx/4t
20	K_{Mc}	0	0	0	xxx	6t
21	K_t	0	0	0	0	2t
22	K_t	0	0	0	0	6t

Von den in Test Nr.7 neu eingesetzten Substanzen konnten lediglich die Sulfone 156d, 187 und das Cyclohexenonderivat 185 eine leichte Wirksamkeit aufweisen. Alle übrigen waren völlig unwirksam.

Die Verbindungen 156d, 162b, 197a, 197b, 157h, 181a, 181b, 187, 162b, 167 und 190 wurden auf ihre Fraßgifteigenschaften hin nach dem oben beschriebenen Verfahren (Tabelle 6) von der Firma Bayer getestet. Als Testinsekten wurden Plutellalarven eingesetzt. Alle diese getesteten Substanzen waren in der Dosierung von 1 g Substanz/l Formulierung unwirksam. Die durch den Test mit Stubenfliegen (M. domestica L.) ermittelten guten Kontaktgiftwirkungen der beiden Dimethylhydrazone 197a und 197b konnten durch den Test mit Plutellalarven nicht bestätigt werden.

Die Fenvalerat-analogen Ester (s. Schema 134,135) konnten die an sie gestellten Erwartungen in bezug auf eine Erhöhung der letalen Insektizidwirkung und vor allem der Sofortwirkung im Vergleich zum Fenvalerat (5) nicht erfüllen. Der Austausch des Chloratoms in Fenvalerat (5) durch polarere Gruppen verminderte die insektizide Wirkung bei allen in dieser Arbeit synthetisierten Estern im Vergleich zu Fenvalerat (5) sowohl in bezug auf Fraßgiftwirkung als auch Kontaktgiftwirkung.
Schon der Ersatz der Chlorfunktion in Fenvalerat (5) durch eine Nitrogruppe führte zu einem deutlichen Wirkungsverlust (s. Tabelle 2,3,4,5,6).
Der Austausch von Chlor in Fenvalerat (5) gegen die noch polarere Aminogruppe senkte die insektizide Wirkung noch deutlicher (s. Tabelle 4,6).
Das Acetat 238 war als Kontaktinsektizid völlig wirkungslos, hatte aber eine geringe Wirkung als Fraßgift bei Plutellalarven (s. Tabelle 3,6).

Bei dem Ersatz der Isopropylgruppe in m-Phenoxybenzylester 231 durch Wasserstoff, oder eine Phenyl- oder Cumylfunktion verliert er seine insektizide Wirkung vollständig (s. Tabelle 2,3,4,5).

Das Cyclopropanderivat 197b (s. Schema 122), ein Pyrethroidinsektizid eines neuen Strukturtyps, erfüllte die an ihn gestellten Erwartungen bezüglich starker Sofortwirkung bei Insekten. Der Phenoxybenzylester 197b übertraf im Test an Stubenfliegen zur Ermittlung von Kontaktgifteigenschaften das hochwirksame Insektizid Fenvalerat (5) in seiner "knock-down"-Wirkung.
Erstaunlicherweise zeigte der Ethylester 197a (s. Schema 122) gleich gute letale Wirkung an Fliegen wie Fenvalerat (5). (s. Tabelle 7) Dies konnte von einem Ethylester nicht erwartet werden.
Im Test an Plutellalarven zur Ermittlung von Fraßgifteigenschaften erwiesen sich jedoch die beiden Ester 197a und 197b als wenig wirksam.

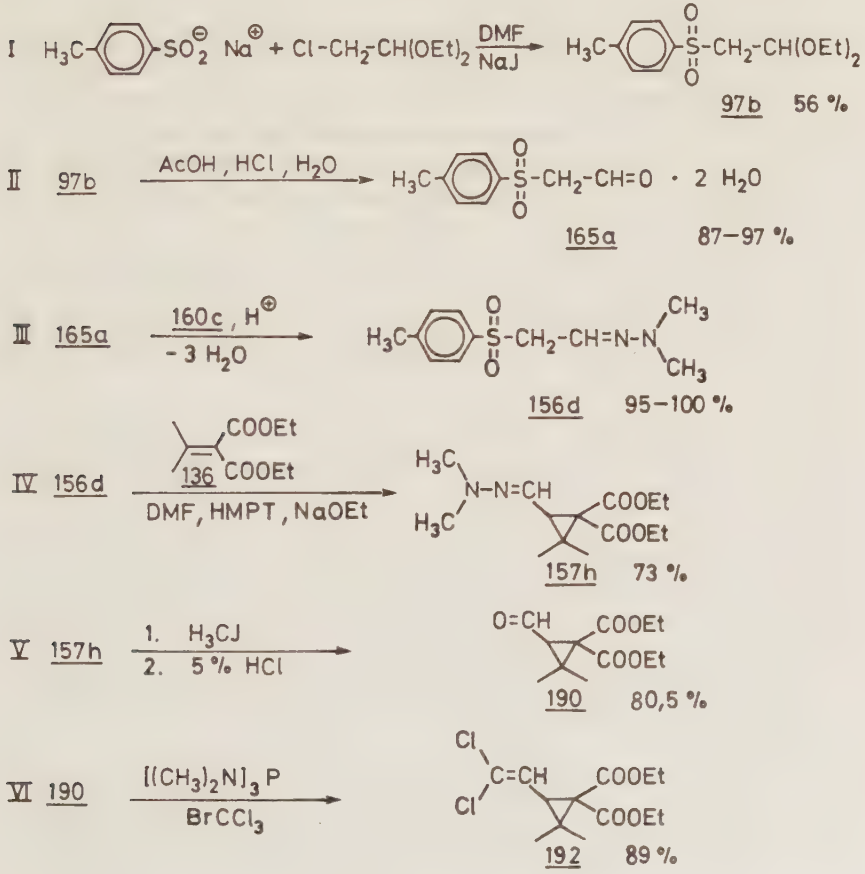
8. Zusammenfassung

Das von M. Hanack und T. Stoll entwickelte Verfahren[67] zur Darstellung von Chrysanthemumsäureethylester (11) durch Umsetzung von 3-Methyl-2-butenyl-nonafluorbutylsulfon (89) mit ß,ß-Dimethylacrylsäureethylester (23) wurde in dieser Arbeit weiterentwickelt. Durch Einsatz geeigneter Phasentransferkatalysatoren und Wahl der richtigen Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute an Chrysanthemumsäureethylester (11) auf 50% erhöht werden. (s. S. 35) Die Bildung des Nebenproduktes (91) dieser Reaktion wurde weitgehend unterdrückt. Interessanterweise waren gerade die Ammoniumsalze, welche i.a. nur schlechte Katalysatoreigenschaften aufweisen, wie z.B. Tetraethylammoniumjodid und Tetramethylammoniumjodid, am besten für diese Umsetzung geeignet.

Für die Darstellung von Caronaldehyd (30) wurden die 2-Hydroxyethylsulfone 108, 109 und 110, (s. S. 39,40,41) ebenso die geschützten 2-Hydroxyethylsulfone 123, 124, 126, 127 und 132 synthetisiert. (s. S. 43,44,45,47,48) Es wurde gezeigt, daß sich die geschützten Arylsulfone 123, 124, 126 und 127 nicht Michael-analog mit α,ß-ungesättigten Estern, wie z.B. Senecioester (23) umsetzen lassen. Auch die Funktionalisierung dieser vier Sulfone in α-Position durch ihre Behandlung mit Basen oder Ethylmagnesiumbromid und anschließende Umsetzung mit Elektrophilen wurde regelmäßig durch Polymerisation der Sulfone 123, 124, 126 und 127 verhindert. (s. S. 49,50,51,52) Wegen der stark elektronenziehenden Nonafluorbutylsulfonylfunktion der Nonaflone 110 und 132 wurde eine besonders gute Stabilisierung ihrer Anionen erwartet. Methylierung und Silylierung der Nonaflone 110 und 132 konnte jedoch ebensowenig realisiert werden, wie die Umsetzung mit α,ß-ungesättigten Estern zu Verbindungen der Struktur 134 bzw. 101 (s. S. 54).
Das ß-Hydroxyethylsulfon 109 konnte in α-Positon methyliert werden. Auch die Bildung des dimethylierten ß-Hydroxyethylsulfons 141 konnte nachgewiesen werden. Die 1,4-Addition von 109 an α,ß-ungesättigte Ester war aber nicht möglich. (s. S. 53) Nach einem neuen Verfahren konnte über die Synthesesequenz p-Tolylsulfonylacetaldehyddiethylacetal (97b), p-Tolylsulfonylacetaldehyddihydrat (165a) und p-Tolylsulfonylacetaldehyddimethylhydrazon (156d) erstmals der 3-N,N-Dimethylhydrazonoformyl-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (157h) als neuartiges Caronaldehydderivat synthetisiert werden. (s. S. 60,62,71) Das N,N-Dimethylhydrazon 157h konnte sowohl oxidativ, als auch hydrolytisch über sein Methojodid in den bisher ebenfalls noch nicht beschriebenen 3-Formyl-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester

(190) überführt werden. (s. S. 75) Für die Darstellung von p-Tolylacetaldehyddimethylhydrazon (156d) wurden zusätzlich zwei alternative Synthesen entwickelt. Dieses Verfahren wurde inzwischen als Patent beim Deutschen Patentamt in München angemeldet. (s. Schema 136) Aldehyd 190 konnte durch Wittig-Reaktion in den 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (192) überführt werden. Durch bekannte Verfahren läßt sich 192 zur Permethrinsäure (53) oder Permethrinsäureethylester (195) decarboxylieren.[141,144] Die Synthesesequenz des genannten neuen Verfahrens ist in Schema 136 noch einmal wiedergegeben.

Schema 136:



Im Vergleich zu den von Corey und Enders[120,123] beschriebenen N,N-Dimethylhydrazonen von Alkylaldehyden oder Dialkylketonen erwies sich p-Tolylsulfonylacetaldehyddimethylhydrazon (156d) als weniger reaktiv. (s. S. 67,70,71) 156d ist aber eine thermisch überraschend stabile Verbindung, sodaß bei seiner Umsetzung mit dem Ester 136 die verhältnismäßig preiswerte Base Natriumethanolat eingesetzt und relativ hohe Temperaturen verwendet werden können. (s. S. 70,71)

Variationen in den Strukturen 156d und 136 verhinderten die Bildung von Cyclopropanderivaten der allgemeinen Struktur 157 bzw. 169. Es wurde stattdessen die Bildung von Sulfonen der Struktur 181, 184 und 187 nachgewiesen. (s. S. 67,69,70,73)

Die Decarboxylierung von Diester 157h zu dem Monoester 197a erwies sich wegen der thermischen Belastbarkeit von 157h bis höchstens 100 - 110°C als sehr schwierig. Monocarbonsäureester 197a konnte nur in Spuren nachgewiesen werden. (s. S. 79) Der aus Aldehyd 190 dargestellte 3-Diethoxyformyl-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (201) war immerhin bis 150°C stabil. Seine Decarboxylierung erzeugte Monocarbonsäureethylester 202 mit ca. 8% Ausbeute. (s. S. 79) Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen sollte eine Erhöhung der Ausbeute von 202 möglich sein.

In einem weiteren neuen Verfahren zur Darstellung von Monocarbonsäureester 197a wurde p-Tolylisopropylsulfon (68b) mit 4-(N,N-Dimethylhydrazono) crotonsäureethylester 203b zu dem Sulfon 204 umgesetzt. Cyclisierung von 204 bildete 197a (s. S. 79,80,82,83).

Der Ethylester 197a wurde durch Umesterung in den m-Phenoxybenzylester 197b überführt. Von diesem konnte insektizide Wirkung erwartet werden.[174,175]

In einem weiteren Teil dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Bildung der beiden Fenvalerat-Vorstufen α-(p-Chlorphenyl)-isovaleronitril (219) und α-(p-Nitrophenyl)-isovaleronitril (218) nicht durch nucleophile aromatische Substitution von Isovaleronitril (241) und 1,4-Dichlorbenzol (211c) bzw. p-Nitrochlorbenzol (209) möglich ist. Die Darstellung von Nitril 218 war auch nicht durch Umsetzung von p-Nitrobenzylcyanid 217 mit Isopropylbromid zu realisieren. (s. S. 86,87,88,89)

218 wurde durch Nitrierung von α-Phenylisovaleronitril 208b dargestellt. (s. S. 89) Aus 218 wurde über die Carbonsäure 226 der m-Phenoxybenzylester 231 gewonnen. Die Variation einzelner Strukturelemente der Verbindung 231

führte zur Darstellung einer Reihe weiterer Ester, von welchen ebenso wie von 231 mehr oder weniger starke insektizide Wirkung erwartet wurde. (s. S. 90,91,92)

Die synthetisierten Ester wurden im direkten Vergleich mit dem hochwirksamen Insektizid Fenvalerat (5) an Stubenfliegen (m. domestica L.) getestet. (s. S. 94,95,96,97,98,99,100) Der Ersatz der Chlorfunktion in Fenvalerat (5) durch eine Nitrogruppe führt zu einem deutlichen Wirkungsverlust. Der Austausch von Chlor in Fenvalerat (5) gegen die noch polarere Aminogruppe senkt die insektizide Wirkung noch deutlicher. Das Acetat 238 war als Kontaktinsektizid völlig wirkungslos, hatte aber eine geringe Wirkung als Fraßgift bei Plutellalarven.
Bei dem Ersatz der Isopropylgruppe in m-Phenoxybenzylester 231 durch Wasserstoff oder eine Phenyl-oder Cumylfunktion verliert er seine insektizide Wirkung vollständig.

Der m-Phenoxybenzylester 197b übertraf im Test an Stubenfliegen zur Ermittlung von Kontaktgifteigenschaften das hochwirksame Insektizid Fenvalerat (5) in seiner Sofortwirkung. Der Ethylester 197a zeigte überraschenderweise gleich gute letale Wirkung wie Fenvalerat (5). Im Test an Plutellalarven zur Ermittlung von Fraßgifteigenschaften erwiesen sich jedoch die beiden Ester 197a und 197b als wenig wirksam. (s. S. 101,102)

Experimenteller Teil

Vorbemerkung

Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Für die analytischen Arbeiten wurden folgende Geräte verwendet:

Analytische Gaschromatographie

a) gepackte Säulen
Gerät: Hewlett-Packard HP 5720 mit FID
Säulen: 2 m Stahlsäulen mit 2 mm Innendurchmesser
Trägermaterial: Gas-Chrom Q 80/100
Trennphase: Silicon UCC W 982
Trägergas: Stickstoff 30 ml/Minute

b) Kapillarsäulen
Gerät: Carlo Erba FTV 2150 mit Splitsystem nach Grob, sowie mit Splitsystem und Septumspülung, FID Hewlett-Packard HP 5720 (A) mit Gerstel Splitsystem, FID
Säulen: WCOT Duranglaskapillaren, Innendurchmesser 0,3 mm, Länge 20 - 25 m
Trennphasen: Silicon SE 30 und SE 52
Trägergas: Stickstoff
Integrator: Hewlett-Packard 3385A und 3390A

^{1}H-NMR-Spektroskopie

Varian EM 360 (60 MHz), Bruker WP 80 (80 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz) Bruker HFX 90 (90 MHz) und Bruker WM 400 (400 MHz)
Lösungsmittel: $CDCl_3$, CCl_4, Aceton-d_6, DMSO-d_6
Innerer Standard: TMS, $CHCl_3$
Angabe der chemischen Verschiebung in ppm

^{13}C-NMR-Spektroskopie

Bruker WP 80 (20,1 MHz) und Bruker WH 90 (22,6 MHz)
Lösungsmittel und innerer Standard $CDCl_3$

Für das besondere Bemühen bei der Messung der NMR-Spektren, danke ich Dr. H. -U. Siehl und R. Bretthauer.

IR-Spektroskopie

Perkin Elmer 398 Infrared Spektrophotometer
Philips PYE-UNICAM SP 1000 Infrared Spektrophotometer
Flüssigkeiten wurden als Film zwischen NaCl-Platten,
Feststoffe als KBr-Preßlinge vermessen.

Massenspektroskopie

Varian MAT 711 (70 eV)
GC/MS-Kopplung mit Carlo Erba Fractovap 2900 und Varian MAT 1125 mit EDV
Säulen: Fused-silica-Säulen, belegt mit SE 30 und SE 52.
Trägergas: Wasserstoff

Die im experimentellen Teil nicht gesondert erwähnten Ausgangsverbindungen wurden von den Firmen Aldrich, EGA, Fluka, Merck und Ventron bezogen.

Nonafluorbutansulfonylfluorid und Phospholinoxid wurden als Hochschullieferung von der Firma Bayer AG erhalten.

9. Synthesen

9.1. Chrysanthemumsäureethylester (11)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Stickstoffanschluß, Blasenzähler und Rührer werden nach Spülen des Kolbens mit Stickstoff 70 ml frisch destilliertes DMF und 2,28 g (11,35 mMol) Me_4NJ vorgelegt. Nach Abkühlen des Kolbens auf -25°C werden 0,7 g pulverisiertes NaOH hinzugegeben. Anschließend werden 4 g (11,35 mMol) Nonafluorbutylsulfon 89[67,69,70] und 5 g (36,6 mMol) ß,ß-Dimethylacrylsäureethylester (23)[70], je in 20 ml frisch destilliertem DMF gelöst, bei dieser Temperatur parallel zugetropft. Anschließend wird 3 Tage bei -15°C, 3 Tage bei 0°C , 3 Tage bei +10°C und 120 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 300 ml Eiswasser gegossen, mit Ether dreimal extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann fraktioniert destilliert. 11 ist eine farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 90°C / 1,6 kPa (12 Torr) Ausbeute: 50% (GC)

IR (Film): 3010 cm^{-1} (olefin. C-H), 1735 cm^{-1} (Ester-carbonyl), 1460 cm^{-1} ($-CH_3$), 1390 cm^{-1} (CH_3).

^{1}H-NMR (CCl_4): 1,2 ppm (m, 10 H; Methylprotonen und Cyclopropylproton), 1,7 ppm (s, 7 H, Methylprotonen und Cyclopropylproton), 4,05 ppm (q, 2 H, Methylenprotonen), 4,85 ppm (d, 1 H,Vinylproton).

9.2. 1-Phenyl-2-tetrahydropyranyloxyethylsulfon (123)

In einem 500 ml Dreihalskolben, der mit Stickstoffanschluß, Rührer, Tropftrichter, Rückflußkühler und Blasenzähler ausgestattet ist, werden nach Spülen mit Stickstoff 27,9 g (0,15 Mol) 2-Hydroxyetylsulfon 108[98], 200 ml abs. Ether und 1,90 g (0,01 Mol) p-Toluolsulfonsäurehydrat vorgelegt. 41 ml (3,78 g = 0,45 Mol) Dihydropyran (122) werden innerhalb fünf min. zugetropft. Der Ether beginnt zu sieden. Es wird noch 30 min. gerührt, anschließend 5 h unter Rückfluß gekocht und 20 h bei RT stehen gelassen. Die Etherlösung wird zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und der Ether abdestilliert. Der Tetrahydropyranylether 123 wird säulenchromatographisch mit Kieselgel und Methylenchlorid gereinigt. 123 ist ein gelbliches viskoses Öl.

Ausbeute: 28,09 g (69,35 %)

IR (Film): 3060 cm^{-1} (ar CH), 2990 cm^{-1} (CH), 2940 cm^{-1} (CH), 1579 cm^{-1} (ar C=C), 1455 cm^{-1} (CH_2), 1325 cm^{-1} (SO_2), 1155 cm^{-1} (SO_2), 1210 - 1040 cm^{-1} (C-O-C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,25 - 1,85 ppm (m, 6 H, Methylenprotonen), 3,3 - 4,2 ppm (m, 6 H, Methylenprotonen), 4,55 ppm (t, 1 H, Methinproton), 7,5 - 8,25 ppm (m, 5 H, Aromat).

9.3. 1-p-Tolyl-2-tetrahydropyranyloxyethylsulfon (124)

Ansatz und Verfahren wie bei Darstellung von 123.

Tetrahydropyranylether 124 kann aus Ether / PE-Gemisch auskristallisiert werden. Gelbliche kleine Nadeln.

Smp.: 36°C Ausbeute: 22,19 g (52,1 %)

IR (KBr-Preßling): 3050 cm^{-1} (ar CH), 2980 cm^{-1} (CH), 2890 cm^{-1} (CH), 1600 cm^{-1} (ar C=C), 1325 cm^{-1} (SO_2), 1150 cm^{-1} (SO_2), 1205 - 1030 cm^{-1} (C-O-C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,3 - 1,7 ppm (m, 6 H, Methylenprotonen), 2,45 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,25 - 4,25 ppm (m, 6 H, Methylenprotonen), 4,55 ppm (t, 1 H, Methinproton), 7.4 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,9 ppm (d, 2 H, Aromat).

9.4. 1-p-Tolylsulfonylethyl-2-trimethylsilylether (126)

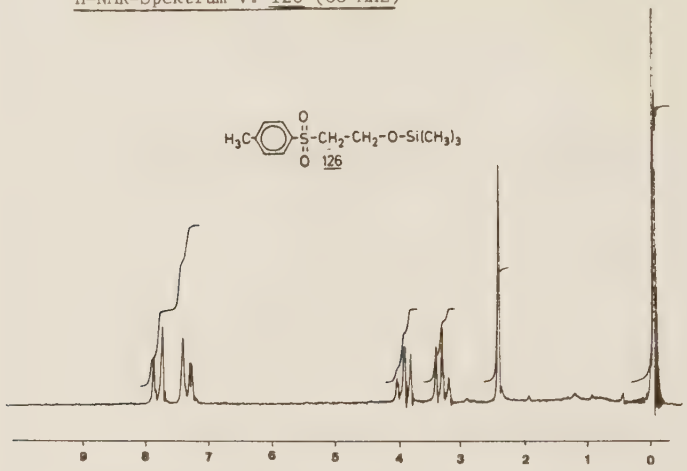
In einem 250 ml Dreihalskolben, der mit Stickstoffanschluß, Rührer, Rückflußkühler, Blasenzähler und Septengummi ausgestattet ist, werden nach Spülen mit Stickstoff 150 ml abs. Ether und 20 ml abs. THF und 10 g (0,05 Mol) 2-Hydroxyethylsulfon 109 [98] vorgelegt. Mit Injektionsspritzen werden nacheinander 6,95 ml (5,95 g ≙ 0,055 Mol) frisch destilliertes Trimethylchlorsilan[176] und 4,45 ml (4,35 g ≙ 0,055 Mol) trockenes Pyridin langsam hinzugegeben. Anschließend wird 3 d unter Rückfluß gekocht. Es werden nach Erkalten des Reaktionsgemisches noch einmal die gleichen Mengen Ether und PE hinzugegeben und dreimal filtriert. Das Filtrat wird auf 0°C abgekühlt und noch einmal filtriert. Nach Einrotieren erhält man den Trimethylsilylether 126 als gelbes viskoses Öl.

Ausbeute: 12,39 g (91 %)

IR (Film): 3060 cm^{-1} (ar CH), 2980 cm^{-1} (CH), 2900 cm^{-1} (CH), 1600 cm^{-1} (ar C=C), 1255 cm^{-1} (Si-C), 1320 cm^{-1} (SO_2), 1145 cm^{-1} (SO_2), 850 cm^{-1} (Si-C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0 ppm (s, 9 H, Trimethylsilylprotonen), 2,45 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,35 ppm (t, 2 H, Methylenprotonen), 3,95 ppm (t, 2 H, Methylenprotonen), 7,35 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,85 ppm (d, 2 H, Aromat),

^{1}H-NMR-Spektrum v. 126 (60 MHz)



EA: Ber. für $C_{12}H_{20}O_3SSi$ C 52,90 H 7,4 S 11,77
Gef. C 53,30 H 7,74 S 10,80

9.5. 1-p-Tolylsulfonylethyl-2-methylether (127)

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Stickstoffanschluß, Blasenzähler, Rührer und Gummiseptum werden nach Spülen mit Stickstoff 2 g (0,01 Mol) 2-Hydroxyethylsulfon 109 [98] in 30 ml trockenem THF vorgelegt. Nach Kühlen auf -15°C werden 7 ml n-Butyllithiumlösung (1,6 Mol / l in n-Hexan) mit einer Injektionsspritze langsam zugegeben. Man läßt auf RT erwärmen und rotiert bei 40°C ein. Anschließend wird wieder mit Stickstoff gespült und auf -15°C gekühlt. Es werden 50 ml trockenes DMSO und mit einer Injektionsspritze 1,87 ml (4,26 g ≙ 0,03 Mol) Methyljodid hinzugegeben und langsam auf 60°C erwärmt. Dabei löst sich das feste Lithiumsalz des Sulfons 109 auf. Nach 18 h Rühren bei 60°C läßt man abkühlen, gießt das Reaktionsgemisch auf 200 ml Eiswasser und ethert viermal aus. Die vereinigten Etherphasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Ether abrotiert.

Der DC-saubere Methylether 127 fällt als goldbraunes viskoses Öl an.

Ausbeute: 1,71g (80 %)

Nach Säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Methylenchlorid besitzt 127 eine hellgelbe Färbung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,45 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,25 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,35 ppm (t, 2 H, Methylenprotonen), 3,75 ppm (t, 2 H, Methylenprotonen), 7,35 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,8 ppm (d, 2 H, Aromat).

EA: Ber. für $C_{10}H_{14}O_3S$ C 56,05 H 6,57 S 14,96
Gef: C 56,23 H 6,71 S 15,17

9.6. 1-Jod-2-tetrahydropyranyloxyethan (117)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 37,5 g (0,25 Mol) trockenes Natriumjodid in 250 ml trockenem Aceton gelöst vorgelegt und 32,8 g (0,2 Mol) 2-Chlor-1-tetrahydropyranyloxyethan (116)[112] zugetropft. Das Reaktionsgefäß wird mit Aluminiumfolie abgedunkelt und die Reaktionsmischung 48 h unter Rückfluß gekocht. Natriumchlorid fällt im Laufe der Reaktion als Festsubstanz aus. Nach Beendigung der Reaktion wird auf ca. -10°C gekühlt und das Gemisch filtriert. Der Rückstand (NaCl) mit kaltem, trockenem Aceton aufgeschlämmt und filtriert. Das Filtrat wird einrotiert, in Ether aufgenommen, mit Wasser, wässriger Natriumbisulfitlösung und noch einmal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ether wird im Rotationsverdampfer abgezogen, das Jodid 117 durch Destillation gereinigt. 117 ist eine farblose Flüssigkeit, die im Licht nachdunkelt.

Sdp.: 42°C / 80 Pa (0,6 Torr), Ausbeute: 40,96 g (80 %)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,3 - 2,0 ppm (m, 6 H, Methylenprotonen), 3,2 - 4,15 ppm (m, 6 H, Methylenprotonen), 4,7 ppm (t, 1 H, Methinproton)

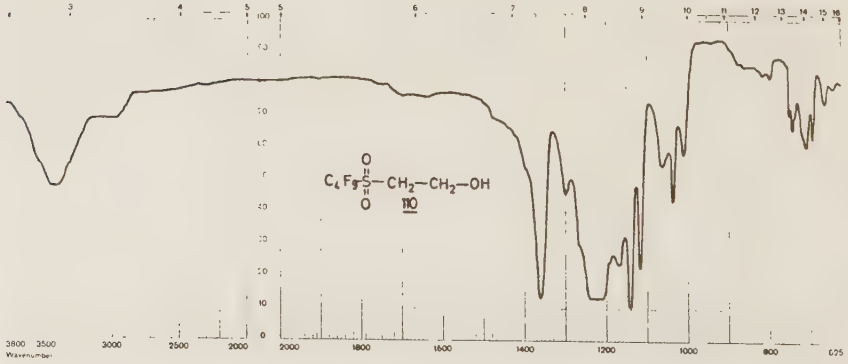
9.7. 2-Hydroxyethylnonaflon (110)

Zu einer aus 1,32 g (0,055 gat) Magnesiumspänen und 7,8 g (0,055 Mol) Methyljodid in 100 ml trockenem Diethylether dargestellten Methylmagnesiumjodidlösung werden unter Kühlung 14,9 g (0,05 Mol) Methylnonaflon (102)[85] gelöst in 50 ml Diethylether getropft. Nach Ende der starken Methanentwicklung wird noch 1 h bei RT gerührt. Durch einen leichten Stickstoffstrom wird bei RT gasförmiges Formaldehyd eingeleitet, das durch Depolimerisation von 3 g (0,1 Mol) Paraformaldehyd bei 190°C dargestellt wird. Anschließend wird 2 h bei RT gerührt. Nach Hydrolyse mit 10 %-iger Salzsäure wird die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die etherische Lösung wird mit Bisulfitlauge, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2So_4 wird zur Entfernung nicht umgesetzten Methylnonaflons (102) mit heißem Petrolether (30 - 50°C) mehrmals digeriert und der Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.
Nonaflon 110 ist ein weißes Pulver.

Smp.: 72°C Ausbeute: 6,8 g (41 %)

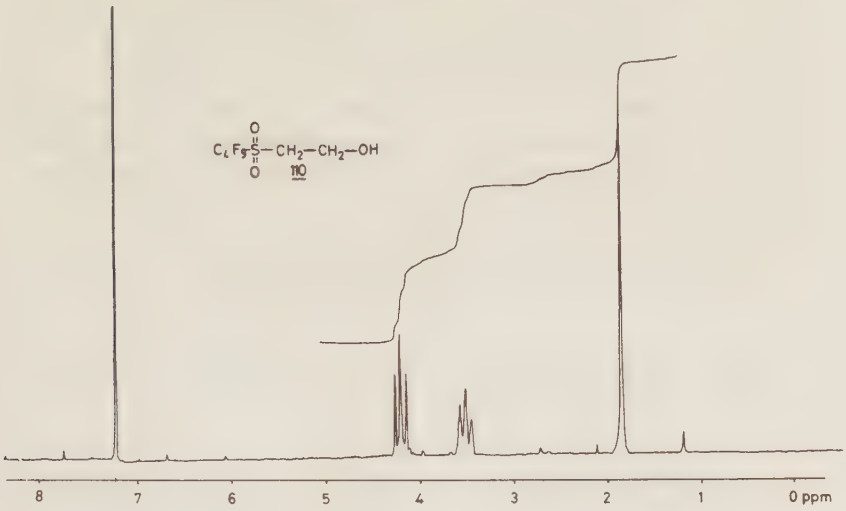
IR (KBr): 3400 cm^{-1} (OH), 2900 cm^{-1} (CH), 1360 cm^{-1} (SO_2), 1230 - 1192 cm^{-1} (CF), 1140 cm^{-1} (SO_2).

IR-Spektrum v. 110



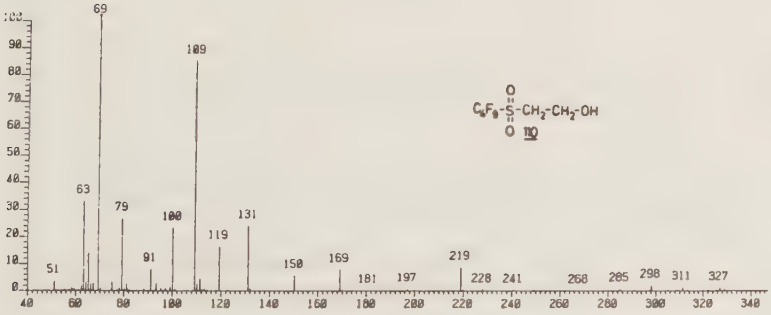
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,86 ppm (s,1 H, OH), 3,42 - 3,64 ppm (t, 2 H, Methylenprotonen), 4,1 - 4,27 ppm (t, 2 H, Methylenprotonen).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 110 (90 MHz) (Probe enthält Wasser)



MS: m / e = 329 (M + 1), 327 (2, M - 1), 311 (2, $C_4F_9SO_2CH_2CH_2$), 298 (4), 219 (12, C_4F_9), 169 (7, C_3F_7), 109 (C_2F_5), 100 (19), 79 (38), 69 (100 %, CF_3).

Massenspektrum v. 110



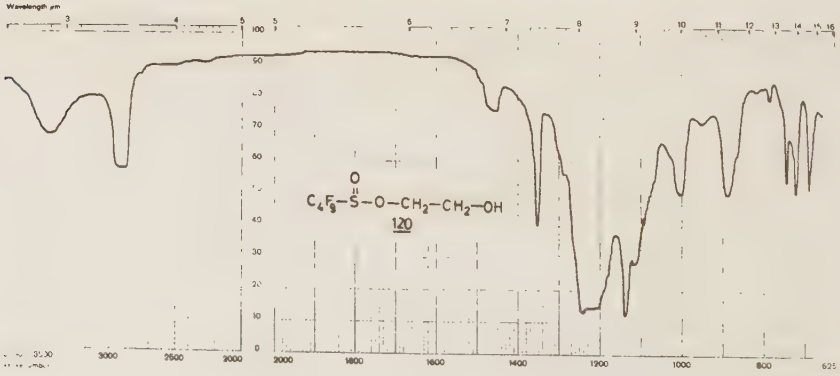
9.8. 2-Hydroxyethylnonafluorbutylsulfinat (120)

In einem 100 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Innenthermometer, Intensivkühler, Blasenzähler und Gaseinleitungsrohr versehen ist, werden 11,4 g (0,04 Mol) Nonafluorbutansulfinsäure in 30 ml Petrolether (30 / 50) vorgelegt und auf $0^{\circ}C$ gekühlt. Unter Rühren wird ca. 1,5 h Ethylenoxid (2 - 3 Blasen / sec) eingeleitet. Es wird noch 2 h bei $0^{\circ}C$ gerührt. Man entfernt die Kolbenkühlung, wobei sich das Reaktionsgemisch auf $33^{\circ}C$ erwärmt. Überschüssiges Ethylenoxid entweicht. Es wird noch 2 h weitergerührt. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser gegossen, mit Natriumbicarbonat neutralisiert, dreimal ausgeethert und mit Wasser gewaschen. Die Etherphase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, einrotiert und dann fraktioniert destilliert.

Sdp.: $37^{\circ}C$ / 2,67 Pa (0,02 Torr), Ausbeute: 3,85 g (27,3 %)

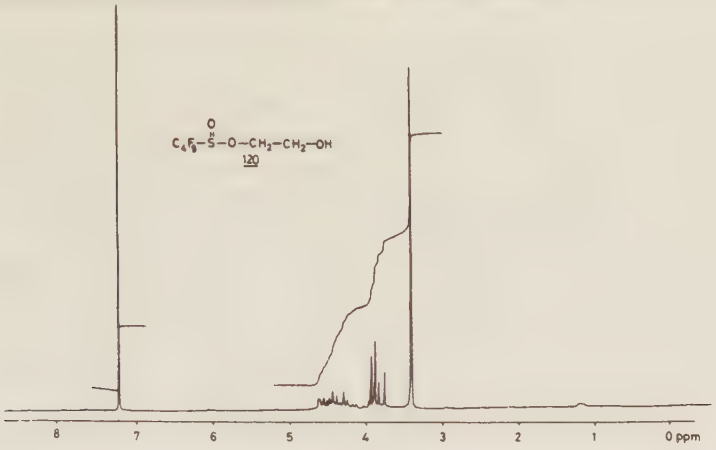
IR (Film): 3045 cm^{-1} (OH), 2900 cm^{-1} (CH), 1360 cm^{-1} (SO_2), 1250 - 1160 cm^{-1} (CF), 1140 cm^{-1} (SO_2).

IR-Spektrum v. 120



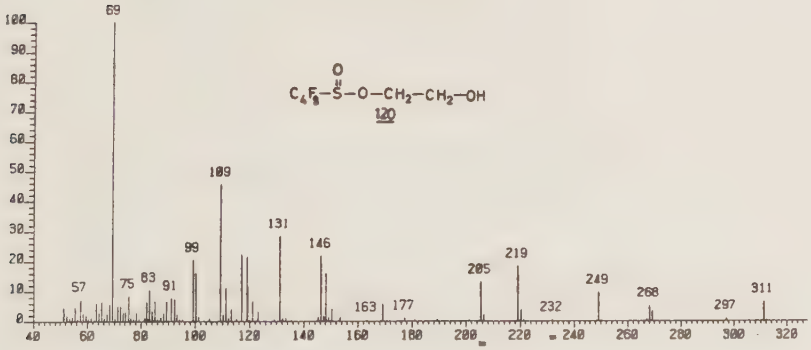
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,4 ppm (1 H, OH), 3,73 - 3,97 ppm (2 d, 2 H, Methylenprotonen), 4,1 - 4,5 ppm (m, 2 H, Methylenprotonen),

^{1}H-NMR-Spektrum v. 120 (90 MHz) (Probe enthält Wasser)



MS: m / e = 311 (6, $C_4F_9SO_2CH_2CH_2$), 297 (1), 268 (5), 249 (7), 219 (18, C_4F_9), 205 (13), 169 (6, C_3F_9), 146 (21), 131 (23), 119 (23, C_2F_5), 69 (100 %, CF_3).

Massenspektrum v. 120



9.9. 1-Nonafluorbutyl-2-tetrahydropyranyloxyethylsulfon (132)

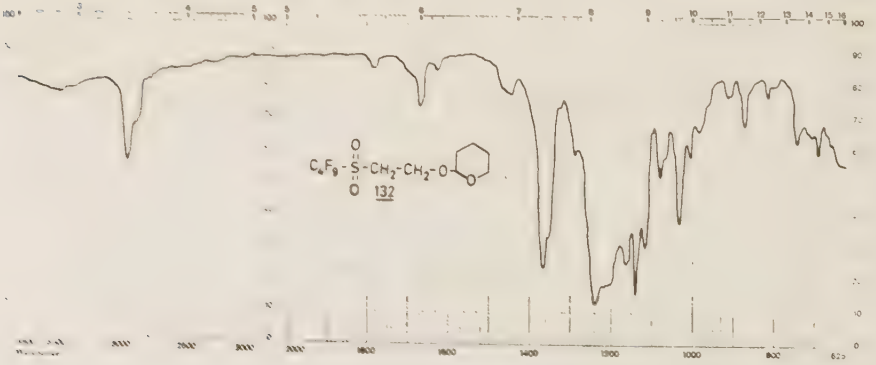
3,55 g (12,5 mMol) Nonafluorbutansulfinsäure (90) werden in 8 ml Diethylether gelöst. Unter Eiskühlung tropft man eine Lösung von 1,27 g (12,5 mMol) Triethylamin in 5 ml Ether zu. Der Ether wird abgezogen, der ölige Rückstand (Triethylammoniumnonafluorbutansulfinat) in 8 ml HMPT gelöst und mit 3,2 g (12,5 mMol) Jodid 117 24 h auf 70°C erhitzt. Es werden noch einmal 3,2 g 117 hinzugegeben und weitere 24 h auf 70°C erhitzt. Man läßt abkühlen, gießt auf 100 ml Eiswasser, extrahiert viermal mit Ether, wascht die vereinigten Etherphasen viermal mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, filtriert und rotiert die Etherlösung ein. Man destilliert den Rückstand mithilfe einer Zincke-Destillationsapparatur.

Sdp.: 45°C - 80°C / 0,133 Pa (0,001 Torr), Ausbeute: 1,19 g (23,1 %).

Das farblose Öl enthält ca. 50 % offenkettiges Nebenprodukt von 132.

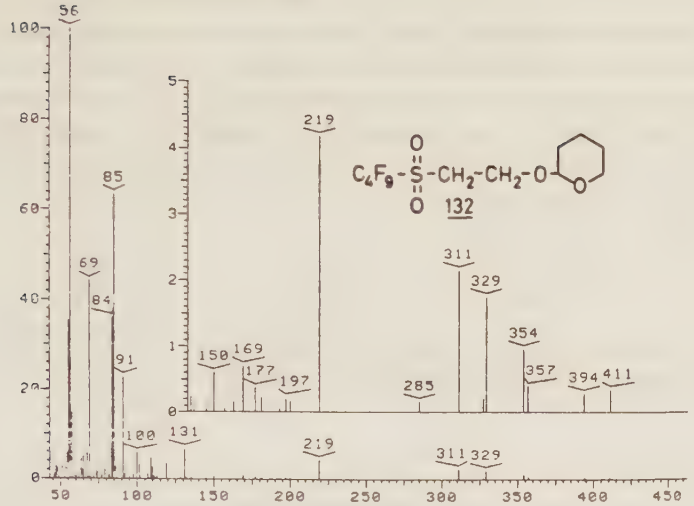
IR (Film): 2970 cm^{-1} (CH), 2900 cm^{-1} (CH), 1670 cm^{-1} (C=C), 1370 cm^{-1} (SO_2), 1260 - 1200 cm^{-1} (CF), 1145 cm^{-1} (SO_2).

IR-Spektrum v. 132



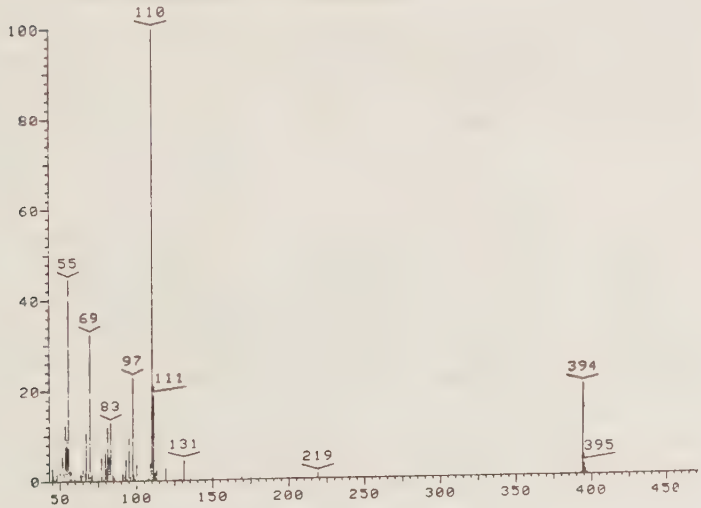
MS von 132: m / e = 411 (0,4, M - 1), 394 (0,3, M - H_2O), 375 (0,5, M - C_3H_3O), 329 (2, $C_4F_9SO_2CH_2CH_2OH_2$), 311 (2,3, $C_4F_9SO_2CH_2CH_2$), 219 (4, C_4F_9), 131 (6), 100 (5), 85 (63, THP), 69 (45, CF_3), 56 (100 %, C_3H_4O).

Massenspektrum v. 132



MS vom Nebenprodukt: m / e = 395 (2, M - OH), 394 (20, M - H_2O), 219 (1, C_4F_9), 131 (3), 111 (20, 349 - $C_4F_9SO_2$), 110 (100 %). 97 (33, C_6H_9O), 83 (13, C_5H_7O), 69 (33, CF_3), 55 (45, C_3H_3O).

Massenspektrum v. Nebenprodukt



9.10. p-Tolylsulfonylacetaldehyddiethylacetal (97b)

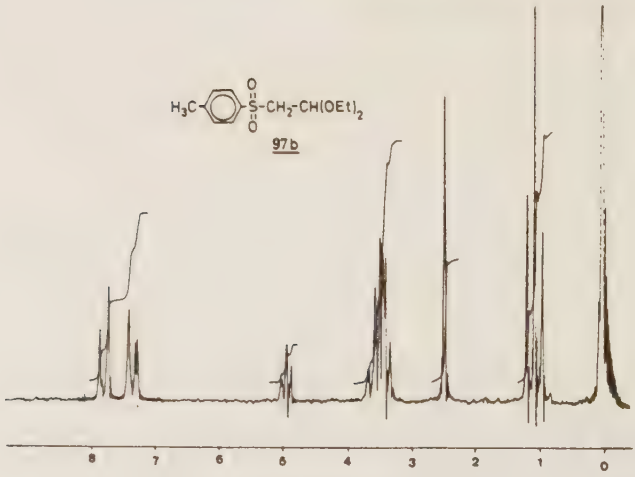
6,4 g (36 mMol) Natrium-p-tolylsulfinat werden mit 3,75 g (25 mMol) Chloracetaldehyddiethylacetal, 0,54 g (3,6 mMol) Natriumjodid und 80 ml trockenem DMF 24 h auf 160°C erhitzt. Nach Erkalten wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und fünfmal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden viermal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, einrotiert und aus Ether / PE auskristallisiert. 97b kristallisiert in farblosen Nadeln.

Smp.: 43°C, Ausbeute: 3,81 g (56,5 %)

IR (KBr): 3060 cm^{-1} (ar CH), 2980 cm^{-1} (CH), 2910 cm^{-1} (CH), 1585 cm^{-1} (ar C=C), 1310 cm^{-1} (SO_2), 1150 cm^{-1} (SO_2), 1085 cm^{-1} (C-O-C):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,1 ppm (t, 6 H, Methylprotonen), 2,48 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,3 - 3,75 ppm (m, 8 H, Methylenprotonen), 4,95 ppm (t, 1 H, Methinproton), 7,35 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,82 ppm (d, 2 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 97b (60 MHz)



9.11. p-Tolylsulfonylacetaldehyddihydrat (165a)

4g (14,8 mMol) Acetal 97b werden mit 8 ml Eisessig und 6 ml konz. HCl 2 Minuten über dem Bunsenbrenner gekocht. Es wird die dreifache Menge Wasser hinzugegeben und auf 60°C erwärmt. Man kühlt mit Eis-Kochsalzmischung, gießt in einen anderen Kolben und läßt auskristallisieren. Dihydrat 165a bildet feine farblose Nadeln.

Smp.: 84°C, Ausbeute: 3,36 g (97 %)

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (OH), 3060 cm^{-1} (ar CH), 2940 cm^{-1} (CH), 1595 cm^{-1} (ar C=C), 1300 cm^{-1} (SO_2), 1135 cm^{-1} (SO_2).

(keine Carbonyl-CO-Bande, der Aldehyd liegt im Kristall als Hydrat vor!)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,8 ppm (s, 4 H, Wasserprotonen), 2,48 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 4,1 ppm (d, 2 H, Methylenprotonen), 7,35 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,8 ppm (d, 2 H, Aromat), 9,73 ppm (t, 1 H, Methinproton).
(Signal des Aldehydprotons bei 9,73 ppm, in Lösung liegt 165a als Aldehyd vor).

9.12. Phenylsulfonylacetaldehyd (165b)

Verfahren zur Darstellung von Aldehyd 165b entspricht der Darstellung von Dihydrat 165a. Ansatz: 2 g (7,75 mMol) Acetal 97a.[83)]
165b fällt als gelbliches viskoses Öl an und enthält kein Hydrat-bzw. Kristallwasser.

Ausbeute: 0,42 g (30 %)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 4,15 ppm (d, 2 H, Methylenprotonen), 7,35 - 8,15 ppm (m, 5 H, Aromat), 9,72 ppm (t, 1 H, Methinproton).

9.13. Phenylsulfonylacetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (156c)

Zu einer heißen Lösung von 1,2 g Dinitrophenylhydrazin in 6 ml konz. Schwefelsäure, 9 ml Wasser und 30 ml Ethanol wird eine Lösung von 0,65 g (2,5 mMol) Acetal 97a in 3 ml Ethanol gegeben und 2 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, filtriert, wäscht mit Ethanol und trocknet das orange-gelbe Pulver.

Smp.: 156°C (Zers.), Ausbeute: 0,83 g (91,2 %)

IR (KBr): 3290 cm^{-1} (NH), 3100 cm^{-1} (ar CH), 2930 cm^{-1} (CH), 1620 cm^{-1} (C=N), 1600 cm^{-1} (ar C=C), 1515 cm^{-1} (NO_2), 1330 cm^{-1} (NO_2), 1310 cm^{-1} (SO_2), 1140 cm^{-1} (SO_2).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,35 ppm (d, 2 H, Methylenprotonen), 7,0 - 8,2 ppm (m, 9 H, Methinproton, Aromaten), 8,55 ppm (s, 1 H, Aminproton).

9.14. p-Tolylsulfonylacetaldehydphenylhydrazon (156a)

2 g (8,54 mMol) Dihydrat 165a werden mit 4 g (37 mMol) Phenylhydrazin (160a), 150 ml Methylenchlorid und 7 Tropfen konz. Schwefelsäure 2 h am Wasserabscheider gekocht. Man läßt abkühlen, rotiert ein und kristallisiert aus Ethanol / Wasser. 156a kristallisiert unter Bildung hellgelber Nadeln, welche nach längerem Stehen nach orange nachdunkeln.

Smp.: 130 - 133°C, Ausbeute: 2,34 g (95 %)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,4 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 4,0 ppm (d, 2 H, Methylenprotonen), 6,55 - 7,4 ppm (m, 8 H, Methinproton, Aromat), 7,72 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,9 ppm (1 H, Aminproton).

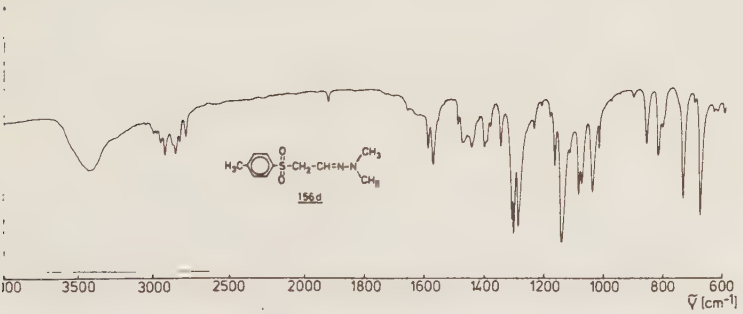
9.15. p-Tolylsulfonylacetaldehyd-N,N-dimethylhydrazon (156d)

1,17 g (5 mMol) Dihydrat 165a wird mit 2 g (33 mMol) N,N-Dimethylhydrazin (160c), 150 ml Methylenchlorid und 20 Tropfen konz. HCl versetzt und 15 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Methylenchlorid wird abdestilliert, der Rückstand mit Ether versetzt, fünfmal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, einrotiert und aus Ether / PE auskristallisiert. 156d kristallisiert in fahlgelben Nadeln.

Smp.: 75°C, Ausbeute: 1,2 g (100 %)

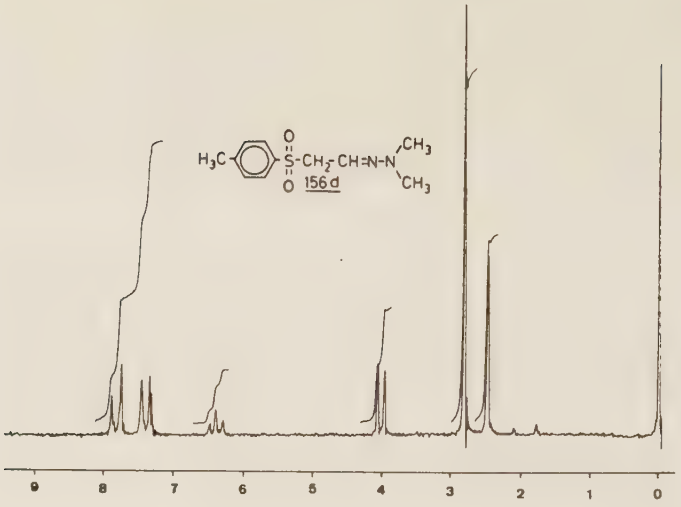
IR (KBr): 3010 cm^{-1} (ar CH), 2920 cm^{-1} (CH), 2880 cm^{-1} (CH), 2800 cm^{-1} ($N-CH_3$), 1595 cm^{-1} (ar C=C), 1580 cm^{-1} (C=N), 1310 cm^{-1} (SO_2), 1145 cm^{-1} (SO_2).

IR-Spektrum v. 156d



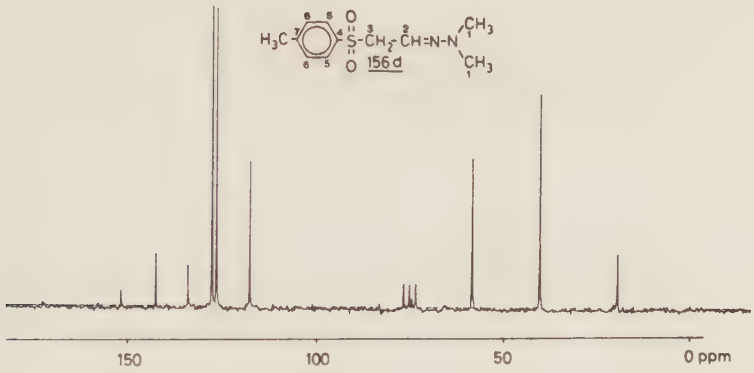
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,45 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,78 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 3,95 ppm (d, 2 H, Methylprotonen), 6,3 ppm (t, 1 H, Methinprotonen), 7,3 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,75 ppm (d, 2 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 156d (60 MHz)



^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 21,71 ppm (CH_3), 42,24 ppm (C-1), 60,27 ppm (C-3), 119,56 ppm (C-2), 128,32 ppm (C-5), 129,46 ppm (C-6), 135,88 ppm (C-7), 144,42 ppm (C-4),

^{13}C-NMR-Spektrum v. 156d (20,1 MHz)



MS: m / e = 240 (2, M), 92 (2), 91 (5, C_7H_7), 86 (5), 85 (100 %, M - Tos), 83 (2), 65 (4), 64 (1, SO_2), 55 (2, C_4H_7),

EA: Ber. für $C_{11}H_{16}N_2O_2S$ C 54,98 H 6,71 N 11,66 S 13,34
Gef. C 55,64 H 7,46 N 11,65 S 12,62

9.16. 1-p-Tolylsulfonyl-2-methylaminoethylen (162b)

2,34 g (0,01 Mol) Dihydrat 165a werden mit 5 ml 40 %-iger wässriger Methylaminlösung, 15 Tropfen konz. HCl und 150 ml Methylenchlorid 24 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung und Reinigung wie bei 156d. 162b kristallisiert in hellgelben Kristallen.

Smp.: 124°C, Ausbeute: 1,87 g (88,6 %)

IR-(KBr): 3370 cm^{-1} (NH), 3070 cm^{-1} (vin. CH), 3030 cm^{-1} (ar CH), 2940 cm^{-1} (CH), 1635 cm^{-1} (C=C-N), 1595 cm^{-1} (ar C=C), 1525 cm^{-1} (NH), 1310 cm^{-1} (SO_2), 1130 cm^{-1} (SO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,34 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,63 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 4,52 - 4,93 ppm (m, 1 H, Aminproton), 5,03 ppm (d, 1 H, Vinylproton), 7,2 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,31 - 7,59 ppm (dd, 1 H, Vinylproton), 7,76 ppm (d, 2 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 162b (90 MHz)

EA: Ber. für $C_{10}H_{13}NO_2S$ C 56,85 H 6,20 N 6,63 S 15,17
Gef. C 56,80 H 6,13 N 6,49 S 14,50

9.17. 4-p-Tolylsulfonyl-2-dimethylaminoaza-5,5-dimethylcyclohex-3-enon (181a)

3,6 g (15 mMol) Hydrazon 156d werden mit 2,7 g (21 mMol) 3,3-Dimethylacrylester 23, 2,04 g (30 mMol) Natriumethanolat und 50 ml trockenem DMF 3 d bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch in 200 ml Eiswasser, extrahiert fünfmal mit Ether, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtert und engt die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel PE (30 / 50)-Ether-

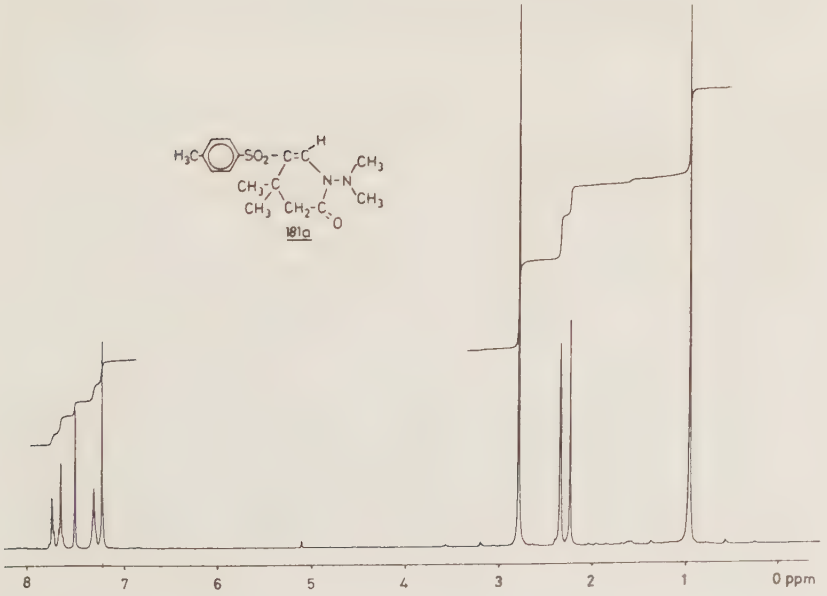
Gradient) und Umkristallisieren in PE / Ether erhält man 181a als farblose Nadeln.

Smp.: 144°C, Ausbeute: 1,98 g (41 %)

IR (KBr): 3085 cm^{-1} (vin. CH), 3010 cm^{-1} (ar CH), 2980 cm^{-1} (CH), 2955 cm^{-1} (CH), 2895 cm^{-1} (CH), 2800 cm^{-1} ($N-CH_3$), 1715 cm^{-1} (C=O), 1625 cm^{-1} (konj. C=C), 1315 cm^{-1} (SO_2), 1145 cm^{-1} (SO_2).

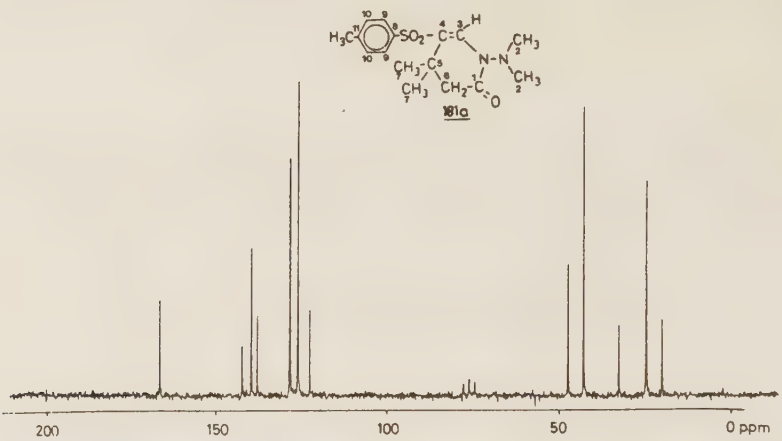
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,03 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 2,29 ppm (s, 2 H, Methylenprotonen), 2,40 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,84 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 7,28 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,52 ppm (s, 1 H, Vinylproton), 7,71 ppm (s, 1 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 181a (90 MHz)



^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 21,4 ppm (CH_3), 25,97 ppm (C-7), 33,87 ppm (C-5), 33,87 ppm (C-5), 44,15 ppm (C-2), 48,61 ppm (C-6), 124,11 ppm (C-11), 127,40 ppm (C-9), 129,63 ppm (C-10), 139,24 ppm (C-8), 141 ppm (C-3), 143,74 ppm (C-4), 167,92 ppm (C-1).

^{13}C-NMR-Spektrum v. 181a (20,1 MHz)



MS: m / e = 323 (1, M + 1), 322 (9, M), 280 (5, M - C_2H_4N), 279 (13, M - C_2H_5N), 265 (6, M - $C_2H_4N_2$), 264 (30, M - $C_2H_5N_2$), 155 (5, Tos), 91 (17, C_7H_7), 85 (100 %, C_5H_9O), 83 (35, C_5H_7O).

EA: Ber. für $C_{16}H_{22}N_2O_3S$	C 59,60	H 6,88	N 8,67	S 9,94
Gef.	C 59,65	H 6,92	N 8,56	S 9,78

9.18. 4-p-Tolylsulfonyl-2-dimethylaminoaza-5-methylcyclohex-3-enon (181b)

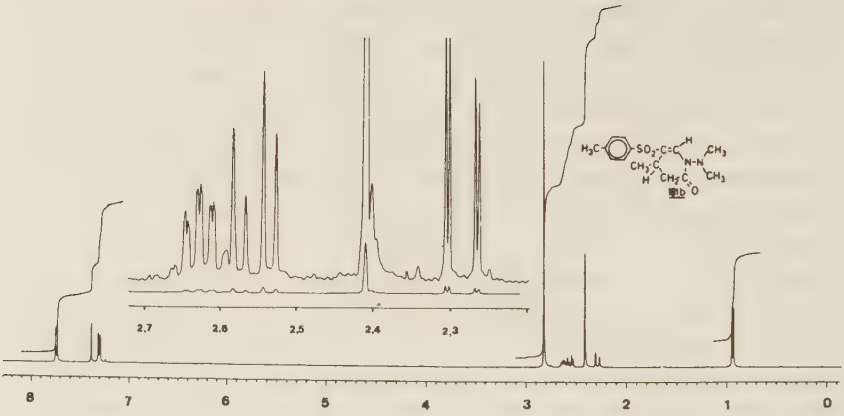
In einem mit Stickstoff gespülten 50 ml Dreihalskolben mit Rührer, Blasenzähler und Septengummi werden 0,7 ml (5 mMol) Diisopropylamin in 15 ml trockenem THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. 3,5 ml (5 mMol) einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan werden hinzugegeben und 15 Minuten bei 0°C gerührt. Danach werden 1,2 g Hydrazon 156d in 5 ml trockenem THF mit einer Injektionsspritze hinzugegeben und auf -78°C gekühlt. Danach wird eine auf -30°C vorgekühlte Lösung von 0,48 g Kupfer-(I)-jodid in 1,44 ml Diisopropylsulfid und 5 ml THF mit einer Injektionsspritze hinzugegeben. Man läßt innerhalb 30 Minuten von -78°C auf -20°C und innerhalb 10 Minuten von -20°C auf 0°C erwärmen. Man kühlt die Reaktionsmischung erneut auf -78°C und gibt mithilfe einer Injektionsspritze 1,07 g (10 mMol) Crotonsäureethylester (177) in 5 ml trokkenem THF hinzu. Man läßt noch 2 h bei -78°C rühren, und anschließend innerhalb 22 h auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird auf 100 ml Eiswasser gegossen, viermal mit Methylenchlorid extrahiert, dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: PE (30 / 50)-Ether-Gradient) und Kristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff / PE fällt 181b als farbloses kristallines Produkt an.

Smp.: 127°C, Ausbeute: 0,4 g (26 %)

IR (KBr): 3080 cm^{-1} (vin CH), 3020 cm^{-1} (ar CH), 2960 cm^{-1} (CH), 2890 cm^{-1} (CH), 2800 cm^{-1} ($N-CH_3$), 1710 cm^{-1} (C=O), 1635 cm^{-1} (konj. C=C), 1310 cm^{-1} (SO_2), 1145 cm^{-1} (SO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,94 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 2,29 ppm (dd, 1 H, diastereotopes Methylenproton), 2,4 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,56 ppm (dd, 1 H, diastereotopes Methylenproton), 2,63 ppm (ddq, 1 H, Methinproton), 2,82 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 7,3 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,74 ppm (d, 2 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 181b (400 MHz)



MS: m / e = 309 (2, M + 1), 308 (12, M), 266 (9, M - C_2H_4N), 265 (30, M - C_2H_5N), 251 (1, M - $C_2H_5N_2$), 250 (5, M - $C_2H_6N_2$), 155 (2, Tos), 111 (100 %, C_5H_3OS), 109 (28), 83 (20, C_5H_7O), 44 (80, C_2H_6N).

EA: Ber. für $C_{15}H_{20}N_2O_3S$	C 58.42	H 6,54	N 9,08	S 10,40
Gef.	C 58,49	H 7,03	N 8,86	S 10,16

9.19. 4-p-Tolylsulfonyl-2-azamethyl-5,5-dimethyl-6-ethoxycarbonyl-cyclohex-3-enon (187)

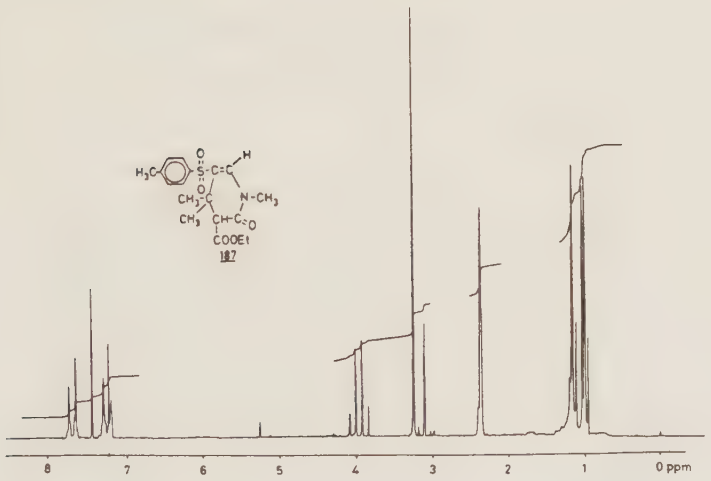
2,12 g (0,01 Mol) Enamin 162b werden mit 8,00 g (0,04 Mol) Ester 136[178], 2,07 g (0,03 Mol) Natriumethanolat, 50 ml DMF und 2 ml HMPT 3 d bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, fünfmal extrahiert und dreimal mit Wasser gewaschen. Man trocknet die Etherphase über Natriumsulfat, filtriert und engt die Lösung ein. 187 wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether (30 / 50)-Ether-Gradient gereinigt. 187 fällt als gelbes hochviskoses Öl an.

Ausbeute: 0,67 g (18,3 %)

IR (Film): 3060 cm^{-1} (vin. CH), 3010 (ar CH), 2970 cm^{-1} (CH), 2920 cm^{-1} (CH), 1730 cm^{-1} (Ester - C=O), 1700 cm^{-1} (C=O). 1640 cm^{-1} (konj. C=C), 1595 cm^{-1} (ar C=C), 1310 cm^{-1} (SO_2), 1135 cm^{-1} (SO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,03 ppm (s, 3 H; Methylprotonen), 1,06 ppm (t, 3 H, Methylprotonen), 1,19 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,38 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,12 ppm (s, 1 H, Methinproton), 3,25 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,96 ppm (9, 2 H, Methylenprotonen), 7,25 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,45 ppm (s, 1 H, Vinylproton), 7,71 ppm (d, 2 H, Aromat).

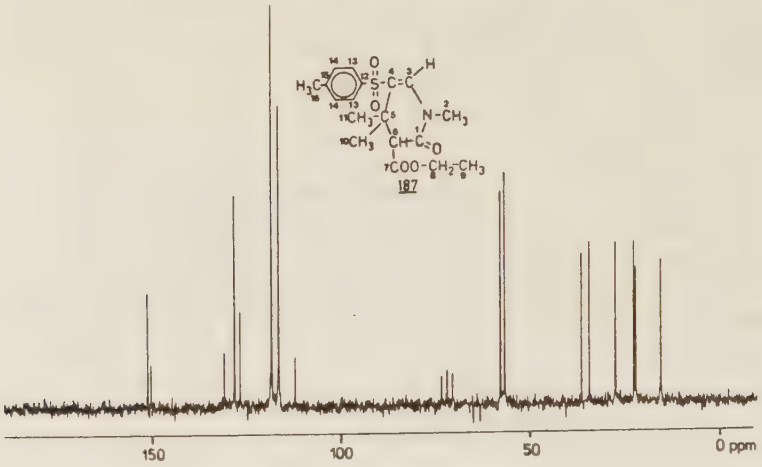
^{1}H-NMR-Spektrum v. 187 (90 MHz)



187

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):12,39 ppm (C-9), 19,32 ppm (C-16), 19,83 ppm (C-10), 24,74 ppm (C-11), 31,67 ppm (C-2), 33,79 ppm (C-5), 54,47 ppm (C-6), 55,61 ppm (C-8), 111,23 ppm (C-15), 115,68 ppm (C-13), 117,54 ppm (C-14), 126,17 ppm (C-12), 127,67 ppm (C-3), 130,47 ppm (C-4), 150,73 ppm (C-7), 151,56 ppm (C-1).

^{13}C-NMR-Spektrum v. 162 (22,6 MHz)



187

9.20. 3-Oxo-2-p-tolylsulfonyl-1-(2,2-dimethylhydrazino)-5-methyl-hexadien-1,4 (184)

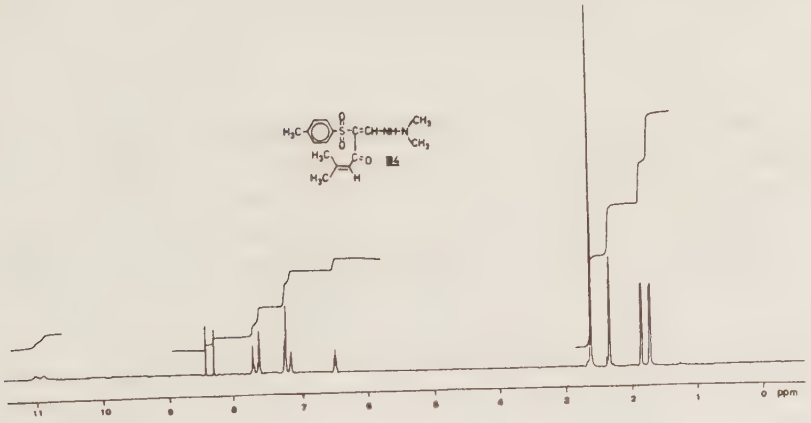
In einem mit Stickstoff gespülten 100 ml Dreihalskolben mit Rührer, Blasenzähler und Septengummi werden 0,35 ml (2,5 mMol) Diisopropylamin in 10 ml trockenem THF vorgelegt. Nach Kühlen auf 0°C werden 1,6 ml (2,5 mMol) einer 1,6 molaren n-Butyllithiumlösung in n-Hexan innerhalb 15 Minuten mittels Injektionsspritze hinzugegeben und weitere 15 Minuten bei 0°C gerührt. Man gibt 0,6 g (2,5 Mol) Sulfon 156d in 4 ml THF gelöst mit einer Injektionsspritze hinzu und läßt weitere 5 Minuten rühren. Danach kühlt man auf -78°C und spritzt mit einer Injektionsspritze innerhalb 10 Minuten eine Lösung von 1,1 g (5 mMol) Ketophosphonester 180 [131], 20 ml trockenes DMF und 0,5 ml HMPT hinzu. Man läßt innerhalb 18 h auf RT erwärmen und rührt noch weitere 6 h bei RT. Die Reaktionsmischung wird auf 100 ml Eiswasser gegossen, fünfmal mit Ether extrahiert, dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, einrotiert und säulenchromatographisch auf einer Kieselgelsäule mit PE (30 / 50)-Ether-Gradient gereinigt. 184 fällt nach Abrotieren des Lösungsmittels als weißes Pulver an.

Smp.: 115°C, Ausbeute: 0,24 g (30 %)

IR (KBr): 3220 cm^{-1} (NH), 3060 cm^{-1} (vin. CH), 3020 cm^{-1} (vin. CH), 2995 cm^{-1} (CH), 2960 cm^{-1} (CH), 2920 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 2790 cm^{-1} ($N-CH_3$), 1645 cm^{-1} (N-konj. C=C), 1605 cm^{-1} (konj. C=O), 1560 cm^{-1} (konj. C=C), 1305 cm^{-1} (SO_2), 1135 cm^{-1} (SO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,73 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,87 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 2,35 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,63 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 6,49 ppm (hept., 1 H, Vinylproton), 7,21 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,66 ppm (d, 2 H, Aromat), 8,35 ppm (d, 1 H, Vinylproton), 10,9 ppm (d, 1 H, Aminproton).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 184 (90 MHz)



9.21. 3-(N;N-Dimethylhydrazonoformyl)-2,2-dimethyl-cyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (157h)

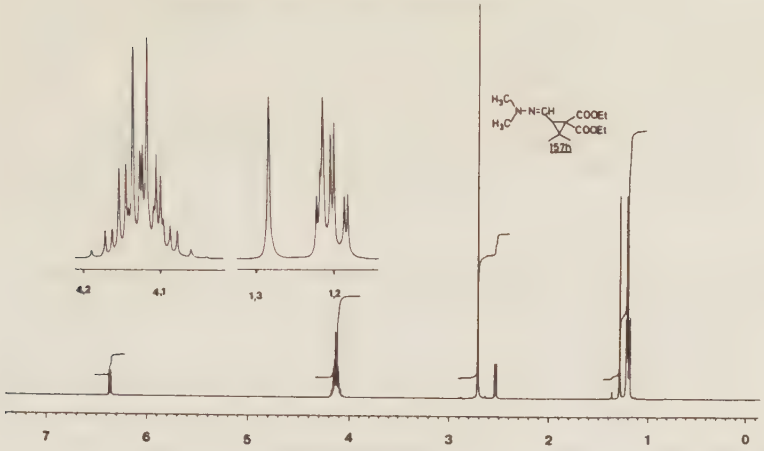
4,8 g (0,02 Mol) Hydrazon 156d und 16 g (0,08 Mol) Ester 136[178] werden unter Stickstoffatmosphäre mit 120 ml abs. DMF und 4 ml abs. HMPT versetzt. Es werden 4,88 g (0,06 Mol) Natriumethanolat hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 3 d bei 90°C unter Stickstoff gerührt. Man läßt abkühlen, gießt das Reaktionsgemisch auf 200 ml Eiswasser, extrahiert sechsmal mit Ether und wäscht die vereinigten Etherphasen viermal mit Wasser. Die Waschphasen werden ebenfalls zweimal mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelsäule mit PE (30 / 50) / Ether 5 : 1 chromatographiert. 157h erhält man als gelbes viskoses Öl.

Ausbeute: 4,15 g (73 %)

IR (Film): 2980 cm^{-1} (CH), 2960 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 2780 cm^{-1} ($N-CH_3$), 1725 cm^{-1} (C=O), 1590 cm^{-1} (C=N), 1240 cm^{-1} (C-O-C).

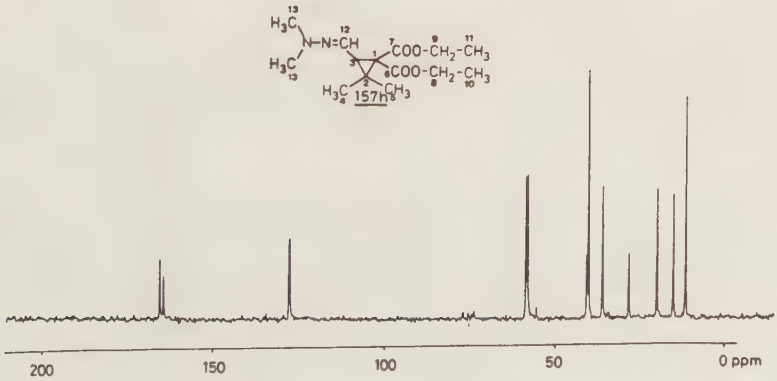
^1H-NMR ($CDCl_3$): 1,267 ppm (t, 3 H, Methylprotonen), 1,271 ppm (t, 3 H, Methylprotonen), 1,287 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,352 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,6 ppm (d, 1 H, Cyclopropanringproton), 2,78 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 4,183 ppm (q, 1 H Methylenproton), 4,194 ppm (q, 2 H, Methylenprotonen), 4,203 ppm (q, 1 H, Methylenproton), 6,43 ppm (d, 1 H, Methinproton).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 157h (400 MHz)



^{13}C-NMR ($CDCl_3$), 13,11 ppm (C-10, C-11), 16,86 ppm (C-5), 21,63 ppm (C-4), 29,82 ppm (C-2), 37,66 ppm (C-3), 41,76 ppm (C-13), 42,27 ppm (C-1), 59,66 ppm (C-8), 60,11 ppm (C-9), 129,29 ppm (C-12), 165,72 ppm (C-6), 166,80 ppm (C-7).

^{13}C-NMR-Spektrum v. 157h (20,1 MHz)



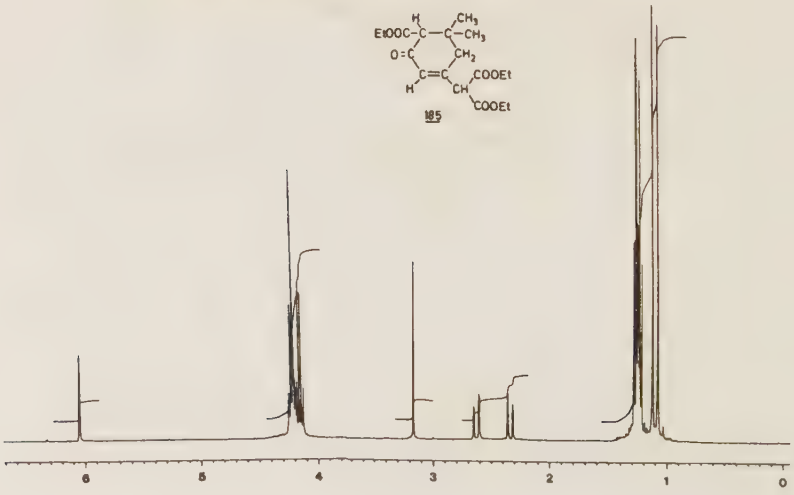
MS: m / e = 285 (3, M + 1), 284 (18, M), 240 (3, M - C_2H_6N), 211 (80, M - $C_3H_5O_2$), 165 (28), 138 (18, M - $C_6H_{10}O_4$), 123 (17), 122 (14), 96 (17, C_7H_{12}), 59 (80, C_3H_7O), 44 (100 %, C_2H_6N).

Bei der Synthese von 157h entsteht Cyclohexenonderivat 185 mit wechselnden Ausbeuten (ca. 10 - 40 %). 185 ist ein gelbes viskoses Öl.

IR (Film): 2970 cm^{-1} (CH), 1730 cm^{-1} (Ester-C=O), 1670 cm^{-1} (α,ß-unges. C=O), 1625 cm^{-1} (konj. C=C), 1150 cm^{-1} (C-O-C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,087 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,122 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,232 ppm (t, 3 H, Methylprotonen), 1,26 ppm (t, 3 H, Methylprotonen), 1,262 ppm (t, 3 H, Methylprotonen), 2,33 ppm (d, 1 H, Methylenproton), 2,63 ppm (d, 1 H, Methylenproton), 3,16 ppm (s, 1 H, Methinproton), 4,1 - 4,28 ppm (m, 7 H, 1 Methinproton, 6 Methylenprotonen), 6,04 ppm (s, 1 H, Vinylproton).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 185 (400 MHz)



MS: m / e = 355 (11, M + 1), 354 (53, M), 339 (8, M - CH_3), 309 (26, M - C_2H_5O), 308 (36, M - C_2H_6O), 293 (100 %, M - $C_2H_5O_2$), 281 (32, M - C_4H_9O), 207 (45), 193 (44), 180 (23), 83 (30, C_5H_7O).

EA: Ber. für $C_{14}H_{24}N_2O_4$ C 59,14 H 8,51 N 9,85
Gef. C 58,82 H 7,98 N 9,34

9.22. 3-Formyl-2,2-dimethyl-cyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (190)

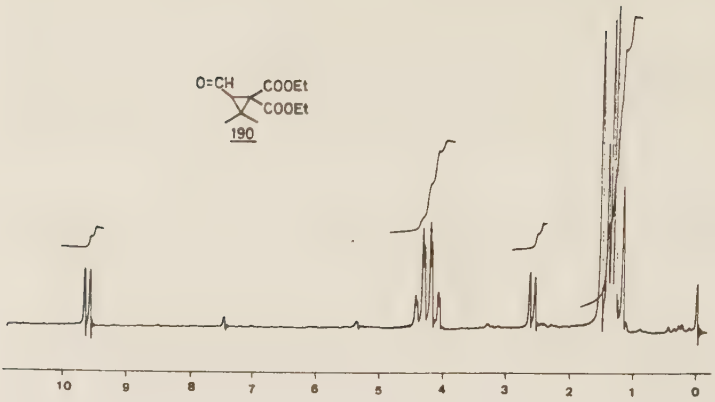
0,284 g (0,001 Mol) 3-(N,N-Dimethylhydrazonoformyl)-2,2-dimethyl-cyclopropan-1,1-dicarbonsäurediethylester (157h) werden mit 1,5 ml Methyljodid versetzt und 12 h unter Rückfluß gekocht. Überschüssiges Methyljodid wird im Vakuum abdestilliert. Zu dem Rückstand (189) werden 40 ml 5 %-ige HCl gegeben und bis zur Lösung gerührt. Anschließend werden 30 ml Ether / PE (30 / 50) 1 : 1 hinzugegeben 1 h bei RT stark gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumbicarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung auf einer Kieselgelsäule mit PE (30 / 50)-Ether-Gradient erhält man Aldehyd 190 als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0,20 g (82,6 %)

IR (Film): 2980 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1730 cm^{-1} (Ester-C=O), 1705 cm^{-1} (Aldehyd-C=O), 1250 cm^{-1} (C-O-C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,27 ppm (t, 6 H, Methylprotonen), 1,32 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,49 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,53 ppm (d, 1 H, Cyclopropanringproton), 4,16 ppm (q, 2 H, Methylenprotonen), 4,18 ppm (q, 2 H, Methylenprotonen), 9,48 ppm (d, 1 H, Aldehydproton).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 190 (60 MHz)



EA: Ber. für $C_{12}H_{18}O_5$ C 59,49 H 7,49
Gef. C 59,45 H 7,83

9.23. 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure-diethylester (192)

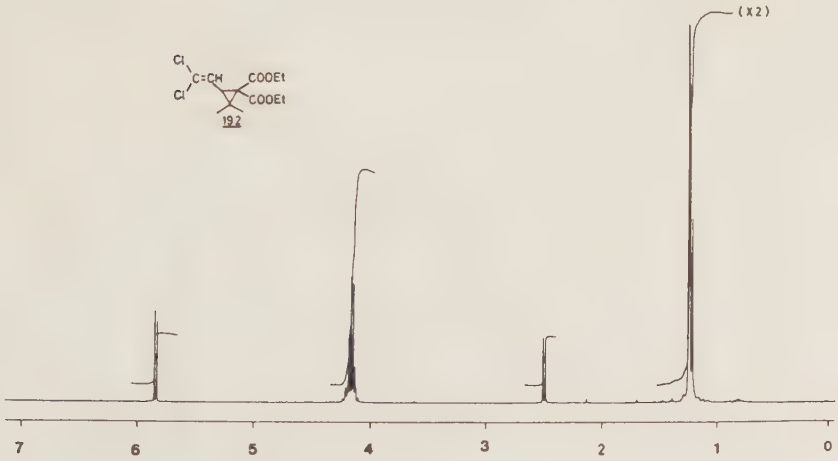
In einem mit Rührer, Stickstoffanschluß, Blasenzähler und Septengummi ausgestatteten 100 ml Dreihalskolben werden nach Spülen mit Stickstoff 0,48 g (2 mMol) Aldehyd 190 in 40 ml trockenem Methylenchlorid vorgelegt. Man kühlt auf - 10°C und gibt 0,594 g (3 mMol) Bromtrichlormethan mittels Injektionsspritze hinzu. Danach werden 1,2 g (7,3 mMol) Hexamethyltriaminphosphin in 40 ml trockenem Methylenchlorid gelöst innerhalb 30 Minuten hinzugegeben. Man läßt noch 3 h bei -10°C rühren und anschließend langsam auf RT erwärmen. Man versetzt die Reaktionslösung mit 100 ml n-Hexan, wäscht zweimal mit Wasser, einmal mit 0,1 n HCl und noch einmal mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt die organische Phase am Rotationsverdampfer ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung mittels Kieselgelsäule und PE (30 / 50)-Ether-Gradient erhält man 192 als farbloses Öl.

Ausbeute: 0,55 g (89 %)

IR (Film): 2980 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1725 cm^{-1} (Ester-C=O), 1615 cm^{-1} (vin. C=C), 1245 cm^{-1} (C-O-C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,27 ppm (t, 6 H, Methylprotonen), 1,27 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 2,57 ppm (d, 1 H, Cyclopropanringproton), 4,18 ppm (m, 4 H, Methylenprotonen), 5,85 ppm (d, 1 H, Vinylproton).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 192 (400 MHz)



9.24. 3-(Diethoxymethyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1,1-dicarbonsäure-diethylester (201)

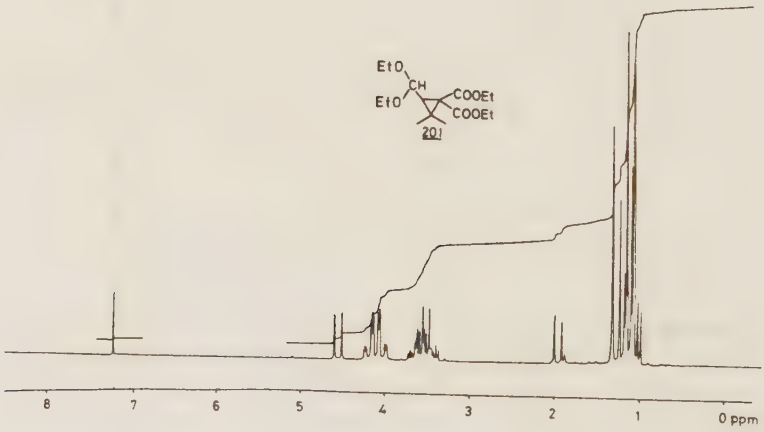
1,82 g (7,5 mMol) Aldehyd 190 werden mit 30 ml Orthoameisensäuretriethylester und 1 g saurem Ionenaustauscher Amberlyst H 15 15 h bei RT gerührt. Es wird filtriert, mit Ethanol gewaschen und einrotiert. Diethylacetal 201 wird als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 2,05 g (86,5 %)

IR (Film): 3075 cm^{-1} (CH), 2925 cm^{-1} (CH), 2900 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1725 cm^{-1} (C=O), 1245 cm^{-1} (C-O-C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,0 - 1,5 ppm (m, 12 H, Methylprotonen), 2,08 ppm (d, 1 H, Cyclopropanringproton), 3,532 ppm (q, 2 H, Methylprotonen), 3,562 ppm (q, 1 H, Methylenproton), 3,59 ppm (q, 1 H, Methylenproton), 3,99 - 4,26 ppm (4 q, 4 H, Estermethylenprotonen), 4,6 ppm (d, 1 H, Methinproton).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 201 (90 MHz)



9.25. Glykolaldehyd-N,N-dimethylhydrazon (174)

1,2 g (0,02 Mol) Glykolaldehyd werden mit 3 ml Wasser versetzt und durch Rühren gelöst. 150 ml Methylenchlorid, 152 ml (0,02 Mol) N,N-Dimethylhydrazin (160c) und 15 Tropfen konz. HCl werden hinzugegeben und das Gemisch 3 h unter Rückfluß am Wasserabscheider gekocht. Man trocknet mit Natriumsulfat, filtriert und rotiert ein. Man erhält Hydrazon 174 als Rohprodukt in Form eines goldbraunen Öles. Eine Reinigung von 174 ist nicht sinnvoll. 174 ist ca. 2 d im Tiefkühlschrank beständig.

Ausbeute: 1,9 g (93 %)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,86 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 3,9 ppm (s, 1 H, OH), 4,27 ppm (d, 2 H, Methylenprotonen), 6,81 ppm (t, 1 H, Methinproton).

9.26. p-Nitrobenzoesäure-2-(N,N-dimethylhydrazono)-ethylester (171a)

In einem 50 ml Dreihalskolben mit Rührer, Stickstoffanschluß, Blasenzähler und Gummiseptum werden 0,56 g (18,6 Mol) 80 %-ige Natriumhydridsuspension vorgelegt und unter Stickstoff zweimal mit je 5 ml Petrolether (30 / 50) gewaschen und abpipettiert. Man gibt 15 ml trokkenes THF hinzu und kühlt auf -78°C. 1,9 g (18,6 mMol) Hydrazon 174 in 10 ml trockenem THF gelöst werden mittels Injektionsspritze langsam hinzugegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden 3,45 g (18,6 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid in 10 ml trockenem THF gelöst und mit einer Injektionsspritze langsam hinzugegeben. Man läßt innerhalb 2 h auf RT erwärmen und rührt noch 18 h bei RT. Man filtriert und rotiert das THF im Vakuum ab. p-Nitrobenzoat 171a erhält man als Rohprodukt in Form eines braunen viskosen Öles.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,9 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 4,93 ppm (d, 2 H, Methylenprotonen), 6,6 ppm (t, 1 H, Methinproton), 8,23 ppm (s, 4 H, Aromat).

9.27. p-Tolyl-isopropylsulfon (68b)

37,4 g (0,21 Mol) Natrium-p-toluolsulfinat werden mit 24,6 g (0,20 Mol) Isopropylbromid und 6,6 g (0,02 Mol) Tetrabutylammoniumbromid in 250 ml trockenem DMF 2 d bei 100°C gerührt. Nach Erkalten gießt man auf 300 ml Eiswasser und extrahiert sechsmal mit Ether, die vereinigten Etherextrakte werden dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und aus Ether / PE (60 / 90) auskristallisiert. Sulfon 68b kristallisiert in weißen Kristallen.

Smp.: 83°C, Ausbeute: 20,01 g (51,7 %)

IR (KBr): 3070 cm^{-1} (ar CH), 2990 cm^{-1} (CH), 2970 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2910 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1590 cm^{-1} (ar C=C), 1305 cm^{-1} (SO_2), 1135 cm^{-1} (SO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,28 ppm (d, 6 H, Methylprotonen), 1,45 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,18 ppm (hept., 1 H, Methinproton), 7,36 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,79 ppm (d, 2 H, Aromat).

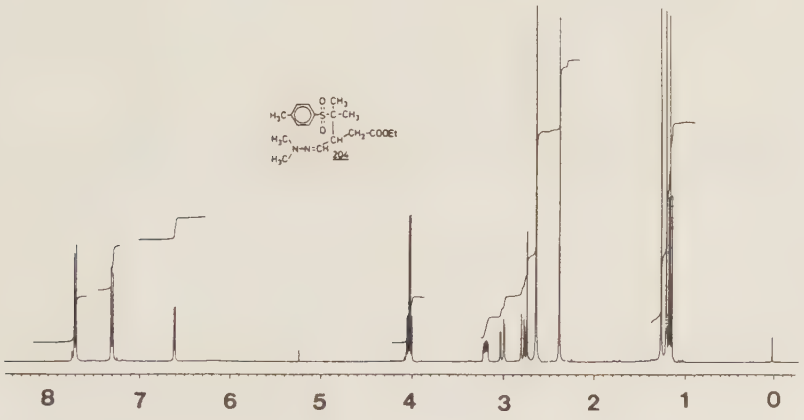
9.28. 4-p-Tolylsulfonyl-4-methyl-3-(N,N-dimethylhydrazonoformyl)-pentansäureethylester (204)

In einem mit Stickstoffanschluß, Blasenzähler, Rührer, Tropftrichter und Septengummi ausgestatteten 250 ml Dreihalskolben werden nach Spülen mit Stickstoff 5,94 g (0,03 Mol) Sulfon 68b in 80 ml trockenem THF vorgelegt. Es wird auf -70°C gekühlt und 20,5 ml (0,032 Mol) einer 1,6 molaren n-Butyllithiumlösung in n-Hexan innerhalb 15 Minuten mittels Injektionsspritze hinzugegeben. Anschließend werden 4,25 g (0,025 Mol) 4-(N,N-Dimethylhydrazono) crotonsäureethylester (203b)[152] in 60 ml trockenem THF gelöst und innerhalb 1 h bei -70°C zugetropft. Man läßt innerhalb 15 h auf RT erwärmen, gießt auf 200 ml Eiswasser, extrahiert viermal mit Ether, wäscht zweimal mit Wasser, trocknet die vereinigten Etherphasen mit Magnesiumsulfat, filtriert, rotiert ein und reinigt 204 säulenchromatographisch mit Kieselgel und PE (30 / 50)-Ether-Gradient. Man erhält 204 als gelbes, viskoses Öl.

Ausbeute: 3,15 g (34,3 %)

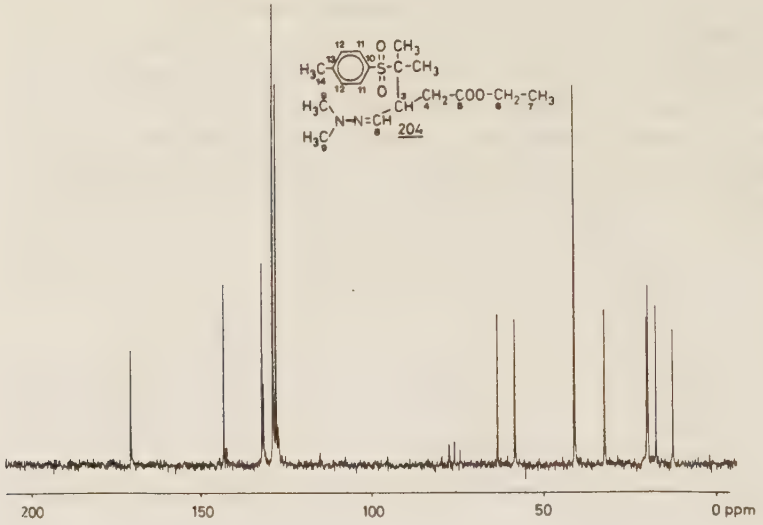
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,17 ppm (t, 3 H, Methylprotonen), 1,22 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,27 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,39 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 2,64 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 2,77 ppm (dd, 1 H, diastereotopes Methylenproton), 3,02 ppm (dd, 1 H, diastereotopes Methylenproton), 3,19 ppm (ddd, 1 H, Methinproton), 4,03 ppm (q, 2 H, Methylenprotonen), 6,61 ppm (d, 1 H, Methinproton), 7,31 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,71 ppm (d, 2 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 204 (400 MHz)



^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13,67 ppm (C-7), 18,51 ppm (C-3), 20,90 ppm (C-1), 21,24 ppm (C-14), 33,41 ppm (C-14), 42,23 ppm (C-9), 59,53 ppm (C-6), 64,48 ppm (C-2), 128,94 ppm (C-11), 129,85 ppm (C-12), 132,47 ppm (C-13), 132,92 ppm (C-8), 144,19 ppm (C-10), 171,44 ppm (C-5).

^{13}C-NMR-Spektrum v. 204 (20,1 MHz)



MS: m / e = 369 (0,5, M + 1), 368 (2, M), 213 (65, M - Tos), 212 (80, M - Tos H), 167 (75, M - Tos - EtOH), 139 (30), 123 (40), 69 (40), 94 (100 %, C_5H_4NO), 58 (39, C_3H_8N).

9.29. 3-(N,N-Dimethylhydrazonoformyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäureethylester (197a)

a) In einem mit Rührer, Stickstoffanschluß, Blasenzähler und Septengummi ausgestatteten 50 ml Dreihalskolben werden nach Spülen mit Stickstoff 0,27 g (0,36 ml, 2,62 mMol) trockenes Diisopropylamin in 4 ml trockenem THF vorgelegt, auf 0°C gekühlt, 1,42 ml (2,62 mMol) einer 1,6 molaren n-Butyllithiumlösung in n-Hexan zugegeben und noch 15 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend kühlt man auf -78°C, und gibt mit einer Injektionsspritze 0,76 g (2,06 mMol) Sulfon 204 in 8 ml trockenem THF gelöst innerhalb 10 Minuten hinzu. Man läßt innerhalb 1 h auf +40°C erwärmen und rührt 20 h bei dieser Temp.. Nach Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser, extrahiert fünfmal mit Ether, wäscht dreimal mit Wasser, trocknet die vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt mit einer

Kieselgelsäule und PE (30 / 50)-Ether-Gradient.
Man erhält 197a als gelbes Öl.

Ausbeute: 0,05 g (11,4 %)

b) Darstellung von 197a aus Caronaldehyd 30

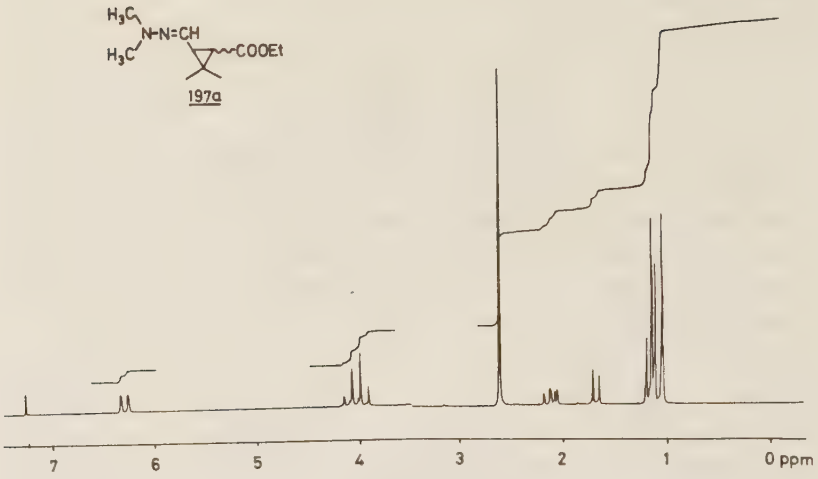
1 g (5,9 mMol) Caronaldehyd 30 werden mit 2 g (33 mMol) N,N-Dimethylhydrazin (160c), 150 ml Methylenchlorid und 20 Tropfen konz. HCl 7 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Methylenchlorid wird abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt, viermal mit Ether extrahiert, viermal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Man erhält N,N-Dimethylhydrazon 197a in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 1,18 g (94 %)

IR (Film): 2980 cm^{-1} (CH), 2950 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 282 cm^{-1} (CH), 2780 cm^{-1} ($N-CH_3$), 1725 cm^{-1} (C=O), 1595 cm^{-1} (C=N), 1170 cm^{-1} (C-O-C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,09 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,16 ppm (t, 3 H, Methylprotonen), 1,185 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,72 ppm (d, 1 H, Cyclopropanringproton), 2,37 ppm (dd, 1 H, Cyclopropanringproton), 2,65 ppm (s, 6 H, Methylenprotonen), 4,02 ppm (q, 2 H, Methylenprotonen), 6,27 ppm (d, 1 H, Methinproton).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 197a (90 MHz)



MS: m / e = 213 (7, M + 1), 212 (40, M), 197 (8, M - CH_3), 167 (13, M - C_2H_5O), 139 (90, M - $C_3H_5O_2$), 123 (30), 122 (7), 96 (40, C_7H_{12}), 85 (53, C_5H_9O), 59 (100 %, C_3H_7O), 44 (100 %, C_2H_6N).

EA: Ber. für $C_{11}H_{20}N_2O_2$ C 62,24 H 9,50 N 13,20
Gef. C 62,15 H 9,57 N 13,40

9.30. 3-(N,N-Dimethylhydrazonoformyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure-m-phenoxybenzylester (197b)

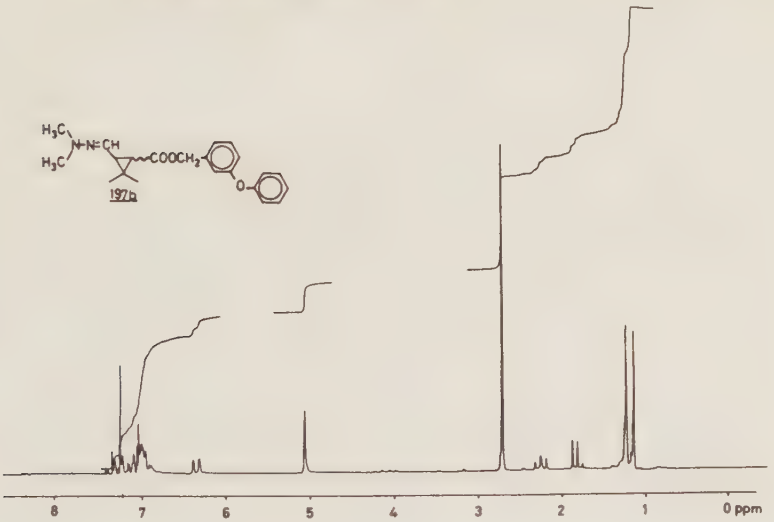
1,06 g (5 mMol) Ethylester 197a werden mit 10 g (50 mMol) m-Phenoxybenzylalkohol 85, 10 ml Toluol und 135 mg (0,4 mMol) Tetrabutoxititan versetzt und 4 d bei 105 - 110°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung in 100 ml Wasser gegossen, 15 Tropfen konz. HCl hinzugegeben viermal mit Ether extrahiert, einmal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird auf einer Aluminiumoxidsäule mit PE (30 / 50)-Ether 1 : 1-Ether-Gradient chromatographisch gereinigt, anschließend noch einmal auf einer Kieselgelsäule mit PE (30 / 50)-Ether-Gradient chromatographiert. Der m-Phenoxybenzylester 197b enthält ca. 20 % Ethylester 197a und liegt als gelbes viskoses Öl vor.

Ausbeute: 0,6 g (26,2 %)

IR (Film): 3040 cm^{-1} (ar CH), 2950 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 2820 cm^{-1} (CH), 2780 cm^{-1} ($N-CH_3$), 1725 cm^{-1} (C=O), 1580 cm^{-1} (ar C=C), 1485 cm^{-1} (ar C=C), 1160 cm^{-1} (C-O-C).

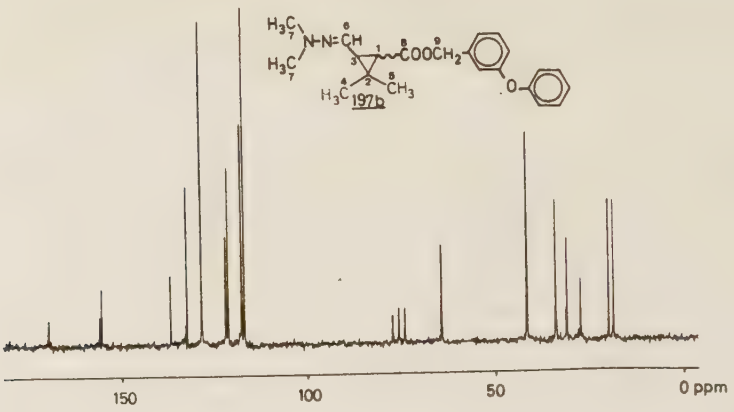
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,17 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,25 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 1,86 ppm (d, 1 H, Cyclopropanringproton), 2,27 ppm (dd, 1 H, Cyclopropanringproton), 2,72 ppm (s, 6 H, Methylprotonen), 5,06 ppm (s, 2 H, Methylenprotonen), 6,34 ppm (d, 1 H, Methinproton), 6,85 - 7,41 ppm (m, 9 H, Aromaten).

^{1}H-NMR-Spktrum v. 197b (90 MHz)



^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 20,27 ppm (C-4), 21,58 ppm (C-5), 28,85 (C-2), 32,43 ppm (C-1), 35,39 ppm (C-3), 43,01 ppm (C-7), 65,63 ppm (C-9), 118,15 ppm (ar C), 118,88 ppm (ar C), 123,58 ppm (ar C), 123,20 ppm (ar C), 129,57 ppm (ar C), 133,55 ppm (C-6), 138,04 ppm (ar C), 156,80 ppm (ar C), 157,36 ppm (ar C), 171,12 ppm (C-8).

^{13}C-NMR-Spektrum v. 197b (20,1 MHz)



9.31. α-Phenylisovaleronitril (208b)

85,7 g (0,73 Mol) Benzylcyanid (215) werden mit 4 g (12,5 mMol) TEBA und 2 g (5,4 mMol) Bu_4NJ in einem 150 ml Dreihalskolben vorgelegt. Unter Rühren werden 82,4 g (0,67 Mol) Isopropylbromid innerhalb 1 h zugetropft. Es wird noch 2 h bei 35°C und weitere 2 h bei 60°C gerührt. Man kühlt auf 50°C ab und tropft 7 g (0,067 Mol) Acetaldehyd hinzu, erwärmt wieder auf 60°C und rührt 2 h bei dieser Temperatur. Man läßt abkühlen, versetzt das Reaktionsgemisch mit 250 ml Wasser und 50 ml Toluol. Nach Trennung der Phasen wird noch zweimal mit je 70 ml Toluol extrahiert, zweimal mit Wasser, einmal mit 5 %-iger HCl und noch einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und destilliert. Man erhält 208b als farbloses Öl.

Sdp.: 115°C / 2 kPa (15 Torr), Ausbeute: 60,13 g (56%)

IR (Film): 3045 cm^{-2} (ar CH), 2980 cm^{-1} (CH), 2950 cm^{-1} (CH), 2890 cm^{-1} (CH), 2250 cm^{-1}(C≡N) , 1605 cm^{-1} (ar C=C), 1450 cm^{-1} (CH_3), 755 cm^{-1} 7,40 cm^{-1}, 600 cm^{-1}, (ar CH - out of plane).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,02 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,05 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 2,11 ppm (d hept., 1 H, Methinproton), 3,74 ppm (d, 1 H, Methinproton), 7,2 - 7,5 ppm (5 H, Aromat).

9.32. α-(p-Nitrophenyl)-isovaleronitril (218)

Zu 31,8 g (0,2 Mol) Nitril 208b wird unter Rühren und Kühlung eine Mischung aus je 65 ml konz. Schwefelsäure und konz. Salpetersäure hinzugetropft. Die Reaktionstemperatur von 18°C sollte hierbei nicht überschritten werden. Man rührt anschließend noch 3 h bei RT, gießt das Reaktionsgemisch vorsichtig auf 300 g Eis und extrahiert viermal mit Ether. Man wäscht die vereinigten Etherphasen viermal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und rotiert ein. 218 wird säulenchromatographisch mit Kieselgel und Methylenchlorid gereinigt. 218 fällt als gelbes Öl an.

Ausbeute: 35,61 g (87 %)

IR (Film): 3110 cm^{-1} (ar CH), 3080 cm^{-1} (ar CH), 2970 cm^{-1} (CH), 2940 cm^{-1} (CH), 2880 cm^{-1} (CH), 2240 cm^{-1} (C≡N), 1600 cm^{-1} (ar C=C), 1525 cm^{-1} (NO_2), 1465 cm^{-1} (CH_3), 1345 cm^{-1} (NO_2), 735 cm^{-1} 695 cm^{-1} (ar C-H out of plane).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,08 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,13 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,88 - 2,6 ppm (d hept., 1 H, Methinproton), 3,93 ppm (d, 1 H, Methinproton), 7,61 ppm (d, 2 H, Aromat), 8,35 ppm (d, 2 H, Aromat).

9.33. α-(p-Cumyl)-p-nitrobenzylcyanid (221)

In einem 1 l Dreihalskolben mit Rührer werden 200 g destilliertes Pyridin und 20,67 g (0,13 Mol) p-Cumylacetonitril (216) vorgelegt. Man kühlt auf -20°C und gibt eine Paste aus 42 g Pyridin und 42 g gemahlenem KOH hinzu. Anschließend werden 20 g (0,126 Mol) p-Nitrochlorbenzol (209) portionsweise hinzugegeben. Man läßt auf 0°C erwär-

men und rührt noch 20 h bei 0°C. Man versetzt mit 200 ml Toluol und 300 ml Wasser, schüttelt aus und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird noch viermal mit je 150 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser und dreimal mit 10 %-iger HCl gewaschen. Die Waschphasen werden zweimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit Natriumbicarbonatlauge und einmal mit Wasser gewaschen, anschließend wird einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Kieselgel und CCl_4-CH_2Cl_2-Gradient gereinigt. 221 erhält man als gelbes viskoses Öl.

Ausbeute: 21,66 g (61,4 %)

IR (Film): 3090 cm^{-1} (ar CH), 2970 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2880 cm^{-1} (CH), 2250 cm^{-1} (C≡N), 1605 cm^{-1} (ar C=C), 1525 cm^{-1} (NO_2), 1460 cm^{-1} (CH_3), 1350 cm^{-1} (NO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,18 ppm (d, 6 H Methylprotonen), 2,88 ppm (hept., 1 H, Methinproton), 5,21 ppm (s, 1 H, Methinproton), 7,1 - 7,35 ppm (4 H, Aromat), 7,5 ppm (d, 2 H, Aromat), 8,11 ppm (d, 2 H, Aromat).

EA: Ber. für $C_{17}H_{16}N_2O_2$	C 72,84	H 5,75	N 9,99
Gef.	C 72,72	H 5,91	N 9,88

9.34. α-(p-Nitrophenyl)-isovaleriansäure (226)

10,2 g (0,05 Mol) Nitril 218 werden mit 23 ml 65 %-iger Schwefelsäure 15 h bei 140°C gekocht. Man läßt abkühlen, gießt das Gemisch vorsichtig in 100 ml Wasser und extrahiert viermal mit Ether, wäscht zweimal mit Wasser, extrahiert die Etherphase viermal mit verdünnter Natronlauge und schüttelt die Laugephase mit Ether aus. Die wässrige NaOH-Phase wird einmal mit Ether gewaschen, anschließend mit HCl angesäuert und fünfmal mit Ether extrahiert. Diese Etherphasen werden vereinigt und zweimal mit Wasser gewaschen, anschließend einrotiert und aus Ethanol / Wasser die Säure 226 auskristallisiert. 226 bildet farblose Kristalle.

Smp.: 129°C, Ausbeute: 10,59 g (95 %)

IR(KBr): 3500 cm^{-1} (OH), 2970 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1705 cm^{-1} (C=O), 1520 cm^{-1} (NO_2), 1460 cm^{-1} (CH_3), 1350 cm^{-1} (NO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,72 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,13 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 2,1 - 2,7 ppm (d sept., 1 H, Methinproton), 3,33 ppm (d, 1 H, Methinproton), 7,55 ppm (d, 2 H, Aromat), 8,22 ppm (d, 2 H, Aromat), 10,8 - 11,2 ppm (1 H, OH).

Analog wurden die Nitrile 217, 220 und 221 zu den Carbonsäuren 225, 227 und 228 verseift.
225: farblose Kristalle, Smp.: 116°C, Ausbeute: 95 %
227: gelbliche Kristalle, Smp.: 96°C, Ausbeute: 92,5 %
228: gelbes Öl, Ausbeute: 99,5 %

EA:	Ber. für $C_{11}H_{13}NO_4$	C 59,19	H 5,87	N 6,28
	Gef	C 58,95	H 5,75	N 6,20

9.35. α-(p-Nitrophenyl)-isovaleriansäure-m-phenoxybenzylester (231)

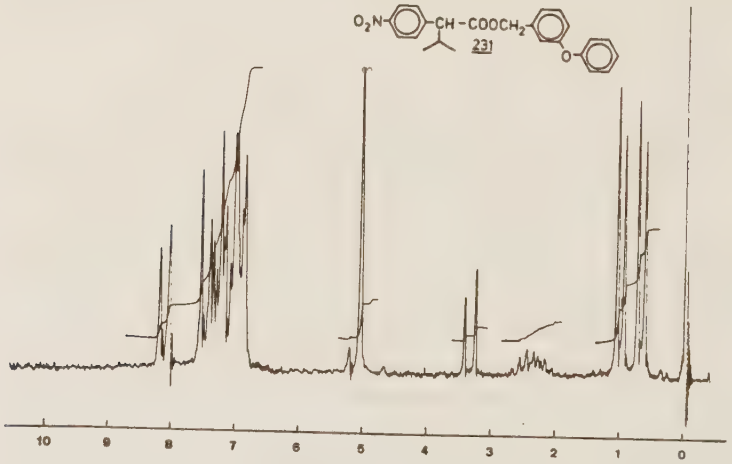
In einem 100 ml Dreihalskolben mit Stickstoffanschluß, Rührer, Septengummi und Blasenzähler werden nach Spülen mit Stickstoff 2,23 g (0,01 Mol) Carbonsäure 226 in 50 ml Toluol vorgelegt, anschließend 1,19 g (0,01 Mol) Thionylchlorid und 0,79 g (0,01 Mol) trockenes Pyridin nacheinander mit einer Injektionsspritze hinzugegeben. Man rührt noch 3 h bei RT und gibt 2 g (0,01 Mol) m-Phenoxybenzylester (85) und anschließend noch einmal 0,79 g (0,01 Mol) trockenes Pyridin mit einer Injektionsspritze hinzu. Danach wird 24 h bei RT gerührt. Man gießt in 150 ml Wasser, extrahiert viermal mit Ether, wäscht dreimal mit Wasser und rotiert ein. (Restwasser wird mit Toluol azeotrop entfernt). Man reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch mit Kieselgel und Tetrachlorkohlenstoff-Methylenchlorid-Gradient. Man erhält Ester 231 als gelbes viskoses Öl.

Ausbeute: 3,55 g (87,7 %)

IR(Film): 3070 cm^{-1} (ar CH), 3040 cm^{-1} (ar CH), 2960 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1730 cm^{-1} (C=O), 1580 cm^{-1} (ar C=C), 1520 cm^{-1} (NO_2), 1440 cm^{-1} (CH_3), 1345 cm^{-1} (NO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,67 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,01 ppm (d, 3 H, Metylprotonen), 2,03 - 2,75 ppm (d hept., 1 H, Methinproton), 3,24 ppm (d, 1 H, Methinproton), 5,05 ppm (s, 2 H, Methylenprotonen), 6,75 - 7,65 ppm (m, 1 H, Aromaten), 8,1 ppm (d, 2 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 231 (60 MHz)



EA: Ber. für $C_{24}H_{23}NO_5$ C 71,10 H 5,72 N 3,46
Gef. C 71,23 H 5,83 N 3,35

Analog wurden die Ester 232, 233 und 234 dargestellt.
232: gelbes viskoses Öl, Ausbeute: 72,9 %
233: gelbes viskoses Öl, Ausbeute: 57,6 %
234: gelbes viskoses Öl, Ausbeute: 83 %

^{1}H-NMR-Spektrum v. 232

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 5,17 ppm (s, 3 H, Methinproton, Methylenprotonen), 6,85 - 7,65 ppm (m, 16 H, Aromaten), 8,15 ppm (d, 2 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 233

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,27 ppm (d, 6 H, Methylprotonen), 2,95 ppm (hept., 1 H, Methinproton), 5,18 ppm (s, 3 H, Methinproton, Methylenprotonen), 6,8 - 7,7 ppm (m, 15 H, Aromaten), 8,18 ppm (d, 2 H, Aromat).

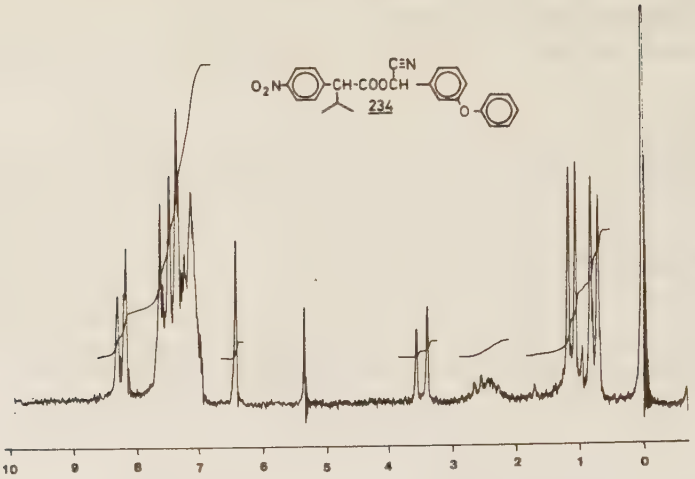
IR-Spektrum v. 234

IR (Film): 3070 cm^{-1} (ar CH), 2960 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1745 cm^{-1} (C=O), 1585 cm^{-1} (ar C=C), 1515 cm^{-1} (NO_2), 1435 cm^{-1} (CH_3), 1345 cm^{-1} (NO_2).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 234

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,69 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,08 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 2,1 - 2,6 ppm (m, 1 H, Methinprotonen), 3,39 ppm (d, 1 H, Methinproton), 6,3 ppm (s, 1 H, Methinproton), 6,8 - 7,6 ppm (m, 11 H, Aromaten), 8,1 ppm (d, 2 H, Aromat).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 234 (60 MHz)



9.36. α-(-p-Aminophenyl)-isovaleriansäure-m-phenoxybenzylester (236)

2,03 g (5 mMol) Ester 231 werden mit 8 ml Eisessig 3 h bei 120°C gekocht. Nach Abkühlen wird auf 100 ml Wasser gegossen, fünfmal mit Ether extrahiert, dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Kieselgel und Tetrachlorkohlenstoff-Methylenchlorid-Gradient gereinigt. Man erhält 236 als hochviskoses gelbes Produkt.

Ausbeute: 1,78 g (95 %)

IR (Film): 3470 cm^{-1} (NH), 3380 cm^{-1} (NH), 3050 cm^{-1} (ar CH), 2960 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1725 cm^{-1} (C=O), 1620 cm^{-1} (NH), 1585 cm^{-1} (ar C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,68 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 0,93 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,9 - 2,55 ppm (m, 1 H, Methinproton), 3,08 ppm (d, 1 H, Methinproton), 3,2 - 3,45 ppm (2 H, NH_2), 5,02 ppm (s, 2 H, Methylenprotonen), 6,55 ppm (s, 2 H, Aromat), 6,8 - 7,5 ppm (m, 11 H, Aromaten).

Analog wurden die Nitroverbindungen 229 zu 235 und 234 zu 237 reduziert.
235: gelbliche Kristalle, Smp.: 81°C, Ausbeute: 90,2 %
237: hochviskose, gelbe Substanz, Ausbeute: 83 %

^{1}H-NMR-Spektrum v. 235

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,4 - 3,7 ppm (2 H, NH_2), 3,57 ppm (s, 2 H, Methylenprotonen), 5,1 ppm (s, 2 H, Methylenprotonen), 6,61 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,12 ppm (d, 2 H, Aromat), 7,22 - 7,48 ppm (5 H, Aromat).

IR-Spektrum v. 237

IR (Film): 3470 cm^{-1} (NH), 3380 cm^{-1} (NH), 3050 cm^{-1} (ar CH), 2970 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1745 cm^{-1}(C=O), 1620 cm^{-1} (NH), 1585 cm^{-1} (ar C=C), 1450 cm^{-1} (CH_3).

^{1}H-NMR-Spektrum v. 237

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,68 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,05 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,95 - 2,7 ppm (m, 1 H, Methinproton), 3,2 ppm (d, 2 H, Methinproton), 4,45 - 4,85 ppm (2 H, NH_2), 6,32 ppm (s, 1 H, Methinproton), 6,56 ppm (d, 2 H, Aromat), 6,85 - 7,6 ppm (m, 11 H, Aromaten).

9.37. α-(p-Acetaminophenyl)-isovaleriansäure-m-phenoxybenzylester (238)

0,8 g (2,1 mMol) α-(p-Aminophenyl)-isovaleriansäure-m-phenoxybenzylester (236) werden mit 0,63 g (6,3 mMol) Acetanhydrid 10 Minuten bei 100°C gerührt. Man gießt auf 50 ml Wasser, extrahiert dreimal mit Ether, wäscht zweimal mit Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und rotiert ein. Man erhält 238 als gelbliches Pulver.

Smp.: 91°C, Ausbeute: 0,79 g (90,2 %)

IR (KBr): 3270 cm^{-1} (NH), 3180 cm^{-1} (NH), 3070 cm^{-1} (ar CH), 2960 cm^{-1} (CH), 2930 cm^{-1} (CH), 2870 cm^{-1} (CH), 1735 cm^{-1} (Ester - C=O), 1665 cm^{-1} (Amid - C=O), 1605 cm^{-1} (ar C=C), 1445 cm^{-1} (CH_3).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,66 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 0,97 ppm (d, 3 H, Methylprotonen), 1,95 - 2,55 ppm (m, 1 H, Methinproton), 2,13 ppm (s, 3 H, Methylprotonen), 3,17 ppm (d, 1 H, Methinproton), 5,02 ppm (s, 2 H, Methylenprotonen), 6,73 - 7,65 ppm (m, 13 Aromatenprotonen, 1 Aminproton).

EA:	Ber. für $C_{26}H_{27}NO_4$	C 74,80	H 6,52	N 3,36
	Gef.	C 74,94	H 6,67	N 3,34

Für sein Interesse und seine Bemühungen bei den biologischen Tests der synthetisierten Substanzen an Stubenfliegen (M. domestica L.) möchte ich mich bei Herrn Dr. H. Kleine-Schonnefeld bedanken.

Ich möchte mich auch bei der Firma Bayer AG für die Durchführung der biologischen Tests zur Ermittlung der Fraßgifteigenschaften einiger der in dieser Arbeit synthetisierter Substanzen und für die Bereitstellung der chemischen Substanzen Fenvalerat (5) und Phospholinoxid bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. L.R. Subramanian für seine ständige Hilfsbereitschaft und die anregenden Diskussionen.

Literatur

1) H. Maier-Bode, Bild d. Wissenschaft, 4, 279 (1960).
2) H. Mohr, Umschau 1979, 527.
3) Pflanzenschutznachrichten Bayer, Bd. 32 - 50, 1979 (3), 304.
4) H. Weiger, Kosmos 1983, (3), 43.
5) Lit. 4 , S. 45.
6) R. Baker, Naturwiss. Rundschau, Feb. 1979, 71.
7) K.H. Büchel, "Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfung", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977, S. 5.
8) J.E. Casida, "Pyrethrum, the Natural Insecticide ", Academic Press 1973, S. 26.
9) K. Naumann, "Chemie der Synthetischen Pyrethroid-Insektizide", in R. Wegler, "Chemie der Pflanzen- und Schädlingsbekämpfungsmittel" Band 7, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981, S. 1.
10) W. Perkow, "Die Insektizide", Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg 1956, S. 80.
11) Lit. 8, S. 175.
12) Lit. 10, S. 16.
13) Lit. 9, S. 7.
14) M. Elliott, N.F. Janes, Chem. Soc. Rev. 7, 482 (1978).
15) M. Elliott, N.F. Janes, Chem. Soc. Rev. 8, 473 (1979).
16) M. Elliott, A.W. Farnham, N.F. Janes, Nature, 248, 710 (1974).
17) J. Tessier, Chemistry and Industry, 1984, 199.
18) Lit. 9, S. 13, 14.
19) P.D. Bentley R. Cheetham, Pestic. Sci., 11, 156 (1980).
20) Lit. 9, S.9.
21) W.J. Storck, Chem. & Engin. News. April 28, 10 (1980).
22) G. Wilkinson, Chemistry in Britain 1983, 985.
23) D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch, Angewandte Chemie, 93, 719 - 740 (1981).
24) H. Staudinger, L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta, 7, 177, 201, 212, 236, 245, 377, (1924).
25) I.G. M. Campbell, S.H. Harper, J. Chem. Soc. 1945, 283.
26) A.J. Hubert, Synthesis, 1976, 600.
27) Lit. 9, S. 32.
28) Lit. 9, S. 26.

29) E.J. Corey, M. Jautelat, J. Am. Chem. Soc., 89, 3912 (1967).
30) M. Sevrin, L. Hevesy, A. Krief, Tetrahedron Lett. 1976, 3915.
31) Lit. 9, S. 27.
32) A. Krief, M.J. Devos, Tetrahedron Lett., 1979, 1511.
33) J. Martel, C. Huynh, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 985.
34) J. Martel, D.O.S. 1 289 046 (1969).
35) P.F. Schatz. J. Chem. Educ. 55, 408 (1978).
36) M. Julia, A. Guy-Rouault, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 411.
37) M. Matsui, Agric. Biol. Chem., 29, 784 (1965).
38) M. Matsui, Agric. Biol. Chem., 31, 33 (1967).
39) Lit. 9, S. 37.
40) Sumitomo: JA 7 533 050, 29.12.1978 / 16.10.1979.
41) Roussel-Uclaf: CAN 855 736, 21.05.1969 / 10.11.1970.
42) Lit. 9, S. 39.
43) Lit. 9, S. 42.
44) Lit. 9, S. 43, 44.
45) Lit. 9, S. 45.
46) Lit. 9, S. 48.
47) H.-J. Kabbe, Nachr. Chem. Tech. Lab. 31, Nr. 7, 522 (1983).
48) D. Bellus, Pestic. Sci., 11, 141 (1980).
49) W.G. Taylor, Synthesis, 554 (1980).
50) Lit. 9, S.53.
51) F. Maurer, U. Priesnitz, H.J. Riebel, D.O.S. 2 927 133, 05.07.1979 / 08.01.1981.
52) A. Krief, M.J. Devos, J.N. Denis, Tetrahedron Lett., 1978, 1847.
53) A. Krief, M.J. Devos, J.Am. Chem. Soc., 104, 4282 (1982).
54) R. Lantsch, D.O.S., 3 130 431, 31.07.1981 / 17.02.1983.
55) J. Martel, D.O.S., 3 138 063, 24.09.1981 / 06.05.1982.
56) P.D. Bentley, R. Cheetham, Pestic. Sci., 11, 165 (1980).
57) Y. Nakayama, D.O.S., 2 937 945, 26.09.1978 / 03.04.1980.
58) P.A. Verbrugge , BRIT. 1 528 043, 09.07.1975 / 11.10.1978.
59) N. Ohno, CAN., 1 043 811, 26.11.1975 / 05.12.1978.
60) K. Kagawa, D.O.S., 2 830 009, 22.07.1977 / 08.02.1979.
61) N. Ohno JA, 7 825 535, 23.08.1976 / 09.03.1978.
62) J. Martel, D.O.S., 2 902 478, 31.01.1978 / 02.08.1979.
63) J. Martel, FR., 2 407 200, 27.10.1977 / 25.05.1979.
64) JA., 7 970 242, 27.10.1977 / 05.06.1979.

65) Lit. 9, S. 70..
66) Lit. 9, S. 72.
67) M. Hanack, T. Stoll, D.O.S., 2 926 671, 02.07.1979 / 15.01.1981.
68) J.B. Hendrickson, D.D. Sternbach, K.W. Bair, Acc. Chem Res., 10, 306 (1977).
69) T. Stoll, Dissertation, Tübingen (1981).
70) C. Wunde, Diplomarbeit, Tübingen (1981).
71) A. Krüger, Diplomarbeit, Tübingen (1980).
72) M. Makosza, B. Serafinowa, Rocz. Chem., 39, 1223 (1965).
73) E.V. Dehmlow, "Phase Transfer Catalysis", Verlag Chemie, Weinheim 1980.
74) E.V. Dehmlow, Angew. Chem., 89, 521 (1977).
75) E.V. Dehmlow, Chimia, 34, 12 (1980).
76) M. Makosza, M. Wawrzyniewicz, Tetrahedron Lett., 1969, 4659.
77) A.W. Herriott, D. Picker, J. Am. Chem. Soc. 97, 2345, (1975).
78) E.V. Dehmlow, Angew. Chem., 86, 187 (1974).
79) L.A. Yanovskaya, Synthesis, 1979, 107.
80) M. Makosza, A. Jonczyk, Synthesis, 1976, 387.
81) J. Artaud, Tetrahedron Lett., 1980, 613.
82) J. Artaud, Tetrahedron Lett., 1981, 1957.
83) M. Hirthammer, Diplomarbeit, Tübingen (1981).
84) M. Hirthammer, Dissertation, Tübingen (1984).
85) K.H. Laping, Dissertation, Tübingen (1979).
86) P.R. Ortiz de Montellano, S.E. Dinizo, J. Org. Chem., 43, 4323 (1978).
87) J.H. Babler, A.J. Tortorello, J. Org. Chem., 41, 885 (1976).
88) D.F. Tavares, P.F. Vogt, Can. J. Chem., 45, 1519 (1976).
89) M. Julia, D. Anould, Bull. Soc. Chem. Fr., 1973, 743.
90) R. Bird, J. Chem. Soc. (B) (Phy. Org.), 1968, 111.
91) G. Cardillo, Synthesis, 1975, 453.
92) P. Choay, Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 17, 53 (1982).
93) M. Julia, Tetrahedron Lett., 1982, 2465.
94) K. Schank, Chem. Ber., 106, 1107 (1973).
95) D. Savoia, J. Org. Chem., 47, 564 (1982).
96) Y. Gaoni, Tetrahedron Lett., 1982, 5215.
97) D. Arlt, D.O.S. 3 111 894, 26.03.1981 / 14.10.1982.
98) E. Fromm, A. Kohn, Chem. Ber., 1921, 320.
99) A.M.v. Leusen, J. Wildeman, Synthesis, 1979, 733.
100) A.W. Jefts, J.A. Schmiedlein, U.S. 2 459 430, 18.01.1949.

101) R.N. McDonald, H.E. Petty, J. Org. Chem., 37, 2957 (1972).
102) A. Buzas, Bull. Soc. Chim. Fr., 1962, 267.
103) J.M. Conia, Tetrahedron, 30, 1405 (1974).
104) F. Pradel, Dissertation, Tübingen 1981.
105) T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981.
106) G.Cardillo, A. Bongini, M. Orena, S. Sandri, Synthesis, 1979, 618.
107) D.J. Cram, B. Rickborn, G.R. Knox, J. Am. Chem. Soc., 82, 6412 (1960).
108) R.G. Smith, A.Vanterpool, H.J. Kulak, Can. J. Chem., 47, 2015 (1969).
109) C.J.M. Stirling, Chem. and Ind., 1960, 933.
110) P.E. Sonnet, Syn.Comm., 6, 21 (1976).
111) A.J. Speziale, K.W. Ratts, G.J. Marco, J. Org. Chem., 26, 4311 (1961).
112) P. Deslongschamps, P. Atlanti, A. Malaval, C. Moreau, Can. J. Chem., 52, 3651 (1974).
113) B. Janistyn, W. Hänsel, Chem. Ber., 108, 1036 (1975).
114) L. Field, J. Am. Chem. Soc., 74, 3919 (1952).
L. Field, J.W. McFarland, J. Am. Chem. Soc., 75 5582 (1953).
L. Field, E. Boyd, J. Org. Chem., 26, 1787 (1961).
J.W. McFarland, D.N. Buchanan, J. Org. Chem., 30, 2003 (1965).
115) R.M. Schisla, W.C. Hamann, J. Org. Chem., 35, 3224 (1970).
116) G.W. Klumpp, M. Kool, M. Schakel, R.F. Schmitz, C. Boutkan, J. Am. Chem. Soc., 101, 7065 (1979).
J.J. Eisch, J.E. Galle, J. Am. Chem. Soc., 98, 4646 (1976).
J. Barluenga, F.J. Fananas, J. Willamana, M. Yus, J. Org. Chem., 47, 1561 (1982).
117) K. Tanaka, K. Ootake, K. Imai, N. Tanaka, Chem. Lett., 1983, 633.
118) F.G. Bordwell, N.R. Vanier, W.S. Matthews, J.B. Hendrickson, P.L. Skipper, J. Am. Chem. Soc., 97, 7160, (1975).
119) F. Massa, Dissertation, Tübingen 1980.
120) E.J. Corey, D. Enders, Chem. Ber., 111, 1337 (1978).
121) D. Enders, in B. Trost, "Selectivity - a Goal for Synthetic Effiency", Verlag Chemie, Weinheim 1983.
D. Enders, U. Baus, Liebigs Ann. Chem., 1983, 1439.
D. Enders, in Hitosi Nozake, " Current Trends in Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, New York (1983).
D. Enders, K. Papadopoulos, Tetrahedron Lett. 1983, 4967.
D. Enders, H. Lotter, Tetrahedron Lett., 1982, 639.
D. Enders, H. Eichenauer, Chem. Ber., 112, 2933 (1979).

122) Organikum, VEB, Berlin (1976), S. 564.
J. Fuhrop, G. Penzlin, "Organic Synthesis", Verlag Chemie, Weinheim 1983 , S. 12, 13.
G. Wittig, H. Reiff, Ang. Chem., 80, 8 (1968).
J.K. Whitesell, M.A. Whitesell, Synthesis, 1983 517.
123) E.J. Corey, D. Enders, Chem. Ber., 111, 1362 (1978).
124) E. Fromm, E. Siebert, Chem. Ber., 55, 1014 (1922).
125) F. Montanari, Gaz. Chim. Ital., 86, 406 (1956).
F. Montanari, Gaz. Chim. Ital., 86, 415 (1956).
126) F. Arndt, C. Martius, Annalen, 499, 285 (1932).
127) Y.S. Cheng, W.L. Liu, S.H. Chen, Synthesis, 1980, 223.
G. Piancatelli, A. Scettri, M.D'Auria, Synthesis, 1982, 245.
128) D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, Synthesis, 1979, 134.
129) D. Enders, Tetrahedron Lett., 1978, 2853.
130) J. Thiele, E. Dralle, Annalen, 302, 287 (1998).
W. Meister, Chem. Ber., 40, 3442 (1907).
131) K. Sasse, Houben-Weyl, 4. Aufl., Bd. 12/1, G. Thieme Verlag Stuttgart 1963, S. 353.
M.J. Kabachnik, P.A. Rossijskaja, Izv. Akad. S.S.S.R., 1945, 597; CA, 41, 88 (1947).
A.R. Hall, C.W. Stephens, J. Am. Chem. Soc., 78, 2565 (1956).
H. Hoffmann, D.O.S., 2 932 262, 09.08.1979 / 26.02 1981.
132) M. Hirama, Tetrahedron Lett., 1981, 1905.
133) K. Nützel, Houben-Weyl, 4. Aufl. Bd. 13/2a, G. Thieme Verlag Stuttgart 1973, S. 366.
O.H. Wheeler, J. Chem. Educ., 45, 435 (1968).
134) O.H. Wheeler, Chem. Rev., 62, 205 (1962).
C.L. Teitelbaum, J. Org. Chem., 23, 646 (1958).
135) J.E. McMurry, M. Silvestri, J. Org. Chem., 40, 1502 (1975).
136) L. Banfi, L. Colombo, C. Gennari, Synthesis, 1982, 892.
137) M. Elliot, A.W. Farnham, N.F. Janes, P.H. Needham, D.A. Pulman, J.H. Stevenson, Nature, 246, 169 (1973).
M. Elliott, N.F. Janes, D.A. Pulman, J. Chem. Soc. Perkin trans.1, 1974, 2470.
M. Elliott, J. Agric. Food Chem., 24, 270 /1976).
138) F. Maurer, U. Priesnitz, H.J. Riebel, D.O.S., 3 009 487, 12.03.1980 / 17.09.1981.
F. Maurer, U. Priesnitz, H.J. Riebel, D.O.S., 3 009 486, 12.03.1980 / 17.09.1981.
F.Maurer, U. Priesnitz, H.J. Riebel, D.O.S., 3 009 485, 12.03.1980 / 17.09.1981.

139) W.G. Salmond, Tetrahedron Lett., 1977, 1239
140) R. Appel, Angew. Chem., 87, 863 (1975).
141) R. Lantsch, D. Arlt, D.O.S., 2 606 635, 19.02.1976 / 25.08.1977.
142) N. Punja, D.O.S., 2 536 145, (1976), ICI Ltd..
143) R. Lantsch, D.O.S., 2 623 848, (1977), Bayer AG.
144) R. Lantsch, H. Hoffmann, D.O.S., 2 638 453, 26.08.1976 / 02.03.1978.
145) A.P. Krapcho, Synthesis, 1982, 805.
146) K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, Y. Takahatake, K. Sugimoto,
D.O.S., 2 649 531, (1977); D.O.S., 2 649 856, (1977),
beide Sagami Chem. Res..
147) K. Ohkata, T. Isako, T. Hanafusa, Chem. and Ind., 1978, 274.
148) P.L. Stotter, J.B. Eppner, Tetrahedron Lett., 1973, 2417.
149) L. Vargha, M. Remenyi, J. Chem. Soc. 1951, 1068.
F.J. Wolf, J. Weijlard, Org. Synthesis, 124, (1963).
150) S.H. Schroeter, R. Appel, R. Brammer, G.O. Schenk, Annalen,
697, 42 (1960).
151) M. Elliott, A.W. Farnham, N.F. Janes, Pestic. Sci., 11, 513 (1980).
152) T. Severin, R. Adam, H. Lerche, Chem. Ber., 108, 1756 (1975).
T. Severin, H. Poehlmann, Chem. Ber., 110, 491 (1977).
T. Severin, H. Poehlmann, Chem. Ber., 111, 1564 (1978).
153) J.C. Stowell, "Carbanions in Organic Synthesis", Wiley & Sons,
New York 1979, S. 164 -170.
154) S.A. Roman, S.B. Soloway, European Patent Application, 79 200 256.0,
02.06.1978 / 12.12.1979.
155) D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann,
M. Züger, Synthesis, 1982, 138.
156) R.B. Mitra, Z. Myljiani, A.R.A.S. Deshmukh, Synth. Comm., 12, 1063, (1982).
157) M. Elliott, A.W. Farnham, N.F. Janes, P.H. Needham, D.A. Pulman.
US., 3 922 269 (1975), NRDC.
158) M. Makosza, Tetrahedron Lett., 1969, 673.
159) D.J. Sam, H.E. Simmons, J. Am. Chem. Soc., 96, 2252 (1974).
C.L. Liotta, H.P. Harris, J. Am. Chem. Soc., 96, 2250 (1974).
160) R.B. Davis, L.C. Pizzini, J. Org. Chem., 25, 1884 (1960).
161) E. Fischer, C. Flatau, Chem. Ber., 42, 2983 (1909).
162) M.M.K. Fujimoto, N.Ohno, Y. Okuno, T. Mizutani, J. Ohno,
BEL., 801 946, 11.07.1972 / 19.04.1973.
163) T.J. De Boer, I.P. Dirkx, "Chem. Nitro Nitroso Groups, Wiley & Sons,
New York 1969, S. 487 - 612.
164) M. Makosza, A. Jonczyk, Org. Synth., 55, 91 (1976).

165) A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", Longmans, Green & Co., 3rd Edition (1956), S. 763.

166) J.A. DuRant, J. Econ. Entomol., 72, 610 (1979).

167) I. Nakayama, N. Ohno, K. Abeta, Y. Suzuki, T. Kato, H. Yoshioka, Adv. Pestic. Sci., Plenary Lec. Symp. Papl Int. Congr. Pestic. Chem. 4th 1978 (Pub. 1979) 2, 174 - 181.

168) H. Rupe, . Brentano, Helv. Chim. Act., 19, 588 (1936).

169) M. Elliott, A.W. Farnham, M.G. Ford, N.F. Janes, P.H. Needham, Pestic. Sci., 3, 25 (1972).
M. Elliott, A.W. Farnham, N.F. Janes, P.H. Needham, D.A. Pulman, Pestic. Sci., 7, 499 (1976).

170) H. Greuter, P. Bissig, P. Martin, V. Flück, L. Gsell, Pestic. Sci., 11, 148 (1980).

171) P. Ackermann, F. Bourgeois, J. Drabek, Pestic. Sci., 11, 169 (1980).

172) T. Matsuo, T. Nishioka, M. Hirano, Y. Suzuki, K. Tsushima, N. Itaya, H. Yoshioka, Pestic. Sci., 11, 202 (1980).

173) H. Kleine-Schonnefeld, W. Engels, Zoomorphology, 98, 185 (1981).

174) M. Elliott, A.W. Farnham, N.F. Janes, P.H. Needham, D.A. Pulman, Pestic. Sci., 7, 492 (1976).

175) S.A. Roman, S.B. Soloway, European Patent, Application, 79 200 256.0, 02.06.1978 / 23.05.1979.

176) S.H. Langer, S. Conell, Y. Wender, J. Org. Chem., 23, 50 (1958).

177) L.N. Andreeva, Zh. Org. Khim., 17, 2017 (1981).

178) C. Cope, E. Hancock, J. Am. Chem. Soc., 60, 2644 (1938).

Lebenslauf

Christian Wunde, geboren am 14. Oktober 1954 in Goslar als Sohn des Goldschmiedemeisters Siegfried Wunde und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Rohr

1961 - 1964	Georgenbergschule Goslar
1964 - 1973	Ratsgymnasium Goslar Reifezeugnis vom 15. Mai 1973
1973 - 1976	Studium der Chemie an der Technischen Universität Clausthal Vordiplomszeugnis vom 26. Juni 1976
1976 - 1981	Studium der Chemie in Tübingen mit Abschluß Diplom Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. M. Hanack mit dem Thema: Versuche zur Darstellung von Perfluoralkyl-allylsulfon und Chrysanthemumsäureethylester über Fest-flüssig-phasentransferkatalyse.
1981 - 1984	Anfertigung vorliegender Arbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. M. Hanack am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
24.02.1983	Eheschließung mit Barbara Engelien aus Bremerhaven
15.03.1984	Geburt von Sohn Martin

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

Bayer, Blachnik, Brehler, Bues, Fuhrmann, Gauglitz, Gundermann, Häfelinger, Hagenmaier, Hanack, Hoffmann, Jung, Kemmler-Sack, Kunze, Lindner, Lorenz, Meier, Oberhammer, Oechsner, Oelkrug, Pauschmann, Pausewang, Rehage, Rieker, Rundel, Schott, Seelig, Stegmann, Strähle, Stumpp, Suhr, Vetter, Voelter, Zeil.

difo druck
Laubanger 15
8600 Bamberg
Telefon 0951/64321